

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914 — N° 23.

DE LA
CHOLESTÉRINÉMIE
AU COURS DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 novembre 1913.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston VALOIS

Ex-interne lauréat des hôpitaux de Grenoble
Ancien-externe des Hôpitaux de Lyon.

Né à Grenoble, le 6 mars 1888.



A. MALOINE, ÉDITEUR

Rue de la Charité, 6
LYON

Rue de l'École-de-Médecine, 25
PARIS

1913

DE LA
CHOLESTÉRINÉMIE
AU COURS DE
LA TUBERCULOSE PULMONAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914 — N° 23.

DE LA

CHOLESTÉRINÉMIE

AU COURS DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 novembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR



Gaston VALOIS

Ex-interne lauréat des hôpitaux de Grenoble

Ancien externe des Hôpitaux de Lyon.

Né à Grenoble, le 6 mars 1888.



A. MALOINE, ÉDITEUR

Rue de la Charité, 6
LYON

Rue de l'École-de-Médecine, 25
PARIS

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE, PIERRET
BEAUVISAGE, LACASSAGNE

PROFESSEURS

liniques médicales	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD.
Clinique ophtalmologique	X...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	X...
Clinique des maladies mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique médicale.	LEPINE (Jean).
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.	CLUZET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie.	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.	MOREAU.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne.	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	RENAUT.
Anatomie pathologique	MORAT.
Médecine opératoire.	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.	LESIEUR.
Médecine légale.	PAVIOT.
Hygiène.	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.	COURMONT (P.)
Pharmacologie	MARTIN (EL.).
	COURMONT (J.).
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.	NOVE-JOSSEMAN,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie.	LATARJET,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—
Botanique	BRETIN.	—
Chirurgie expérimentale.	VILLARD.	—
Clinique infantile	MOURIQUAND.	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	LATARJET,	MOURIQUAND.	FROMENT.
COMMANDEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE.	LERICHE.	GUILLEMARD.	PIERY.
LAROYENNE.	THEVENOT (Léon).	POLICARD.	COTTE.
VORON.	TAVERNIER.	GARIN.	DUROUX.
NOGIER.	CADE.	SAVY.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. COURMONT, Président; M. MOREL, Assesseur;
MM. MOURIQUAND et FROMENT, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde
affection et de mon infinie reconnaissance.

A MES ONCLES ET A MES TANTES

MAGNIEN, BOUVIER et BRIAL

Dont je n'oublierai jamais la bonté
à mon égard.

A MON ONCLE l'Abbé VICTOR VALOIS

En témoignage de reconnaissance
pour l'intérêt qu'il me porte et l'affec-
tion qu'il me témoigne.

A MES PARENTS, A MES AMIS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur PAUL COURMONT

Qui nous fit le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et qui nous a toujours réservé le meilleur accueil. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur TONNEL

Nous lui devons l'idée de ce travail. Il fut pour nous un ami en même temps qu'un guide aussi compétent que dévoué. Nous le prions de recevoir l'hommage de notre très vive reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, une pensée nous domine. Elle est faite de souvenir et de reconnaissance envers tous nos maîtres de la Faculté de Lyon et de l'Ecole de Médecine de Grenoble.

Auprès d'eux, nous avons toujours trouvé, non seulement les enseignements les plus élevés, mais encore les marques les plus précieuses de bienveillance et de dévouement.

Nous adressons l'hommage de notre respectueuse gratitude à M. le docteur Traversiér, qui mit son service et son laboratoire à notre entière disposition et fut pour nous un maître vénéré, un conseiller et un ami.

Nous remercions bien sincèrement MM. les docteurs Durand, Vignard, Villard, Vallas, dont nous fûmes l'externe dans les hôpitaux de Lyon et qui nous ont toujours témoigné le plus grand intérêt.

Que MM. les docteurs Gallavardin et Porte qui, à plusieurs reprises, nous prodiguèrent leurs soins dévoués, soient assurés de notre souvenir reconnaissant.

Enfin, à Grenoble, pendant nos années d'internat, nous avons apprécié les excellentes leçons de nos

chefs de service : MM. les docteurs Traversier, Comte, Bosquette, Corneloup, Termier, Porte, Girard, Hermite et Besson.

A M. le docteur Perriol, directeur de l'Ecole de Médecine, qui nous a toujours témoigné une extrême bienveillance, nous adressons nos respectueux remerciements.

Enfin nous ne saurions oublier notre ami, le docteur Sauvage, qui dirigea nos premiers pas dans le domaine de la chirurgie, et M. le docteur Martin-Sisteron, chef de clinique médicale, qui, lui aussi, nous guida de ses conseils éclairés.

A tous nos amis et camarades d'études, nous adressons nos meilleurs vœux de réussite.

INTRODUCTION

Ce travail a pour objet l'étude des variations du taux de la cholestérine dans le sang des tuberculeux.

La cholestérine constitue, comme nous le verrons, l'un des facteurs importants de la lutte que soutient l'organisme contre l'infection bacillaire.

Il était donc intéressant de suivre les modifications de cette substance au cours de la maladie, de voir comment elle se comportait pendant les différentes périodes, quels rapports elle pouvait présenter avec les divers symptômes, enfin, quelles applications sa recherche pouvait donner au point de vue du diagnostic et du pronostic et quelle utilité elle pouvait avoir dans le traitement.

Dans une première partie, nous étudierons la cholestérine en général, ses propriétés chimiques, les méthodes employées pour son dosage, son rôle dans l'organisme, son mode d'action et son métabolisme.

Ces chapitres de physio-chimie constitueront un résumé des très nombreuses données aujourd'hui acquises au sujet de la cholestérine.

Ces données étant exposées, nous pourrons alors discuter plus aisément la valeur de la cholestérine dans

la tuberculose. C'est ce qui fera l'objet de la deuxième partie qui sera consacrée au développement de notre sujet proprement dit : *La cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire.*

Après avoir exposé nos procédés de recherches, nous rapporterons nos observations personnelles.

Abordant ensuite la discussion des résultats, nous verrons l'interprétation qu'il y a lieu de donner aux faits que nous aurons constatés et les déductions qu'il est légitime d'en tirer, tant au point de vue du diagnostic et du pronostic qu'à celui du traitement.

PREMIÈRE PARTIE

PHYSIO-CHIMIE DE LA CHOLESTÉRINE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La cholestérine, découverte dans les calculs biliaires par Conradi (1773), a été étudiée au point de vue chimique et définitivement caractérisée par Chevreul (*Annales de Chimie*, 1815), puis par Berthelot (1859).

Plus récemment, les recherches entreprises se sont orientées vers un point de vue plutôt médical, et c'est alors qu'on s'est rendu compte de la place prépondérante que ce corps occupe dans l'organisme.

Successivement, on découvre la cholestérine dans la bile, le foie, le cerveau, le sang, etc.

On sait aujourd'hui que ce corps fait partie intégrante de presque tous les tissus et l'on comprend le rôle considérable qu'il joue dans les phénomènes de la vie.

Parmi les nombreux travaux entrepris sur la cholestérine, nous devons citer ceux de Jonesco (1) (*C. R. Soc. de Biologie*, 1908), qui essaie une classification des lipoïdes et propose de les diviser en lipoïdes aphosphorés (classe dont fait partie la cholestérine) et en lipoïdes phosphorés ou phosphatides.

(1) Jonesco (*C. R. Soc. de Biologie*, 1908).

Nous renvoyons au travail de M. Ambard (*Semaine Médicale*, 27 juillet 1908), pour la bibliographie des travaux parus sur le côté physico-chimique, biologique et physiologique des lipoides en général, et nous nous en tiendrons plus spécialement à la thèse de Fronty (Paris 1909) pour les travaux parus avant 1909 sur la cholestérine en particulier.

Depuis lors, les travaux se sont multipliés. Nous devons à Fraser et Gardner (1) *Proceeding of the Royal Society*, 1910. BL. xxxii — 557) une étude sur l'origine et la destinée de la cholestérine dans l'organisme animal. Déjà en 1862, Flint (2) (*American Journ. of the Medical Sciences*, oct. 1862) s'était occupé de cette question. Il concluait que la cholestérine est un produit de désintégration de la substance nerveuse. Cet auteur considérait donc la cholestérine comme un produit de déchet, qui serait nuisible à l'organisme, et que le foie se chargerait d'éliminer.

Cette hypothèse a été reconnue inexacte et, aujourd'hui, on admet au contraire que la cholestérine, loin d'être un produit toxique, joue un rôle prépondérant dans les processus de défense de l'organisme.

Sans citer tous les travaux parus sur la cholestérine pendant ces dernières années, nous devons cependant mentionner les plus importants, et en particulier, la communication de Boidin et Flandin (3) *C. R. Soc. de Biologie*, 1911, II, p. 402) qui donnent un procédé

(1) Fraser et Gardner (*Proceeding of the Royal Society*, 1910. B. L. xxxii, 557).

(2) Flint (*American Journ. of the Medical Sciences*, oct. 1862).

(3) Boidin et Flandin, *C. R., Soc. de Biologie*, 1911, II, p. 402.

clinique du titrage de la cholestérine dans le sang. Viennent ensuite les travaux considérables de Chauffard et de ses élèves qui, dans de très nombreuses communications à la Société de Biologie, font connaître le taux de la cholestérine au cours de divers états pathologiques (fièvre typhoïde, cardiopathie, grossesse, etc.). Nous mentionnerons tout particulièrement la communication du 25 février 1911 de MM. Chauffard, Ch. Richet fils et A. Grigaut, au sujet de la cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire.

Citons encore les recherches de Lemoine et Gérard, et surtout la revue de A. Grigaut, intitulée : « Cholestérine et Cholestérinémie » (1) (*Biologie Médicale*, mars 1913), qui nous a été un guide précieux et constant au cours de ce travail.

(1) A. Grigaut, *Biologie Médicale*, mars 1913.

CHAPITRE II

Méthodes de dosage de la Cholestérine

Le dosage de la cholestérine comprend deux temps bien distincts :

1° L'extraction de la cholestérine ;

2° Son dosage.

Pour ces deux opérations, nombre de méthodes ont été proposées. Nous ne referons pas l'historique de toutes ces méthodes ; nous citerons seulement le procédé d'extraction par simple agitation avec de l'éther, employé pour la première fois par Flint, et le procédé d'extraction au Soxhlet : ces procédés sont tout à fait insuffisants. Le procédé d'extraction au Soxhlet qui faisait partie de la méthode de M. Gérard a fait l'objet de discussions portées devant la Société Médicale des Hôpitaux (23 février 1911), qui a conclu à son insuffisance.

Un procédé d'extraction aujourd'hui classique, et d'ailleurs absolument rigoureux, consiste dans l'extraction après saponification préalable.

Il a été indiqué, pour la première fois, par Liebermann-Szekely (1). (*Arch. f. d. ges. Physio.*, 1872, p. 360.)

(1) Liebermann-Szekely (*Arch. f. d. ges. Physio.*, 1872, p. 360).

Nous citerons ensuite le remarquable travail de Kumagava-Suto (1) (*Biochemische Zeitschrift*, 1908, VIII, p. 211-347), qui reconnaissent l'exactitude de l'extraction par agitation étherée précédée de saponification, mais qui donnent comme procédé de choix l'épuisement par l'alcool fort employé à chaud. Les procédés que nous venons de citer sont d'ordre tout à fait général et peuvent s'appliquer à tous les lissus.

Pour ce qui est de l'extraction de la cholestérine du sérum sanguin, A. Grigaut a montré que la simple adjonction d'alcool au sérum constitue une méthode à la fois très simple et très précise, et qu'elle convient parfaitement au dosage par le procédé colorimétrique dont nous donnerons plus loin la technique.

Les méthodes de dosages proprement dits sont nombreuses. Les unes constituent un procédé pondéral; d'autres sont fondées sur une réaction colorimétrique.

La méthode de Windaus (2) (*Zeitschrift. f. physio. Chem.*, 1910, p. 63, 110-119) repose essentiellement sur la propriété que possède la cholestérine de former à chaud, avec la digitonine en solution dans l'alcool absolu, un composé défini. Ce composé se sépare lorsqu'on abaisse le titre de l'alcool, sous forme d'un précipité blanc plus ou moins cristallin, insoluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éther et les alcools d'un titre inférieur à 95°, ce qui en facilite la purification. Après dessèchement, la cholestérine représente 0,2431 du poids du composé formé.

(1) Kumagava-Suto (*Biochemische Zeitschrift*, 1908, VIII, p. 211-347).

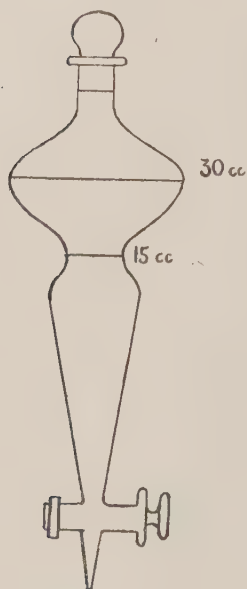
(2) Windaus (*Zeitschrift f. physio. Chem.*, 1910, p. 63, 110-119).

Cette méthode donne d'excellents résultats, à condition de la faire précéder d'une extraction rigoureuse ; c'est ce qu'ont fait Mayer et Schaeffer (1) (*Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. Journ. de Physio. et Patho. gén.*, 1913), en combinant la méthode de Windaus à celle de Kumagava-Suto.

L. Grimberty et M. Laudat (2) (*Dosage des lipoides dans le sérum sanguin. C. R. Soc. de Biologie*, 26 avril 1912), ont également décrit un excellent procédé basé également sur la méthode de Windaus.

Nous allons maintenant décrire le procédé colorimétrique dont nous nous sommes servi pour nos recherches : *Dosage de la cholestérine par le procédé colorimétrique*, de Grigaut.

Dans un appareil spécial (cholestérimètre de Grigaut), ayant la forme d'une burette de Mohr renflée à sa partie supérieure qui est munie d'un bouchon, et portant deux divisions, l'une à 15 cc., l'autre à 30 cc., on verse 2 cc. du sérum à examiner, puis de l'alcool à 60° contenant 1/200 de soude, jusqu'au trait marqué 15 cc. On mélange et on ajoute de l'éther jusqu'au trait marqué 30 cc. On mélange de nouveau en retournant deux ou trois fois l'appareil. On laisse repo-



(1) Mayer et Schaeffer. (*Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. Journ. de Physio. et Patho. gén.*, 1913).

(2) L. Grimberty et M. Laudat. (*Dosage des lipoides dans le sérum sanguin. C. R. Soc. de Biologie*, 26 avril 1912).

ser ; l'éther surnage. Au moyen du robinet placé à la partie inférieure, on soutire la couche aqueuse et on la remplace ensuite par 20 cc. d'eau. On laisse reposer, on soutire l'eau et l'on procède à un second lavage.

L'éther est alors recueilli dans une capsule en porcelaine où on l'évapore à siccité.

Le résidu est repris avec 5 cc. de chloroforme.

On procède alors à la réaction colorimétrique. Aux 5 cc. de chloroforme, on ajoute 2 cc. d'anhydride acétique et 3 gouttes d'acide sulfurique concentré ; il se forme alors une succession de colorations rouge, bleu, verte et au bout d'une demi-heure on a finalement une belle coloration verte qui présente alors son maximum et qui demeure stable environ une heure.

En même temps, dans un autre tube, qui servira d'étalon colorimétrique, on mélange 5 cc. d'une solution chloroformique de cholestérine à 0.06 pour 100 avec 2 cc. d'anhydride acétique et trois gouttes d'acide sulfurique.

On a alors, dans le tube en expérience et dans le tube étalon, deux teintes d'intensité différente. On cherche ensuite à obtenir l'égalité des teintes en ajoutant à l'un des deux tubes en expérience un mélange de chloroforme, anhydride acétique et acide sulfurique, fait dans les proportions précédentes.

L'égalité de teinte une fois obtenue, on aura, par un calcul très simple, la quantité de cholestérine contenue dans le sérum examiné.

Enfin, nous citerons le procédé approximatif, mais très simple, proposé par MM. Boidin et Flandin (1).

(1) Boidin et Flandin. — *C. R. Société de Biologie*, 6 janv. 1912.

C'est celui que nous avons employé couramment, et les résultats qu'il donne nous ont paru suffisamment précis pour la pratique.

Nous renvoyons, pour la description, à la deuxième partie, où il sera exposé en détail.

CHAPITRE III

Rôle de la Cholestérine

Les principales propriétés de la cholestérine sont constituées par l'action antihémolytique et antitoxique de cette substance.

Elle joue également un rôle important dans la nutrition ; enfin, nous étudierons son action vis-à-vis des proferments cellulaires et la part qu'elle prend à la constitution du globule.

1° Rôle antihémolytique

Le travail de L. Fronty (Th. Paris 1909) a mis au point le rôle antihémolytique de la cholestérine, et ses conclusions ont été confirmées par les expériences faites depuis 1909.

In vitro, la cholestérine jouit d'un pouvoir antihémolytique non douteux.

In vivo, elle conserve son pouvoir à l'égard des principales substances hémolysantes. Chez l'homme, elle peut agir en présence des graisses saponifiées et des savons, produits ultimes du chimisme stomacal.

Ces données sont basées sur les expériences de Ramson (1), Hansmann, Noguchi, Landsteiner et Eisler, Aberdalden et Le Count, faites avec la saponine; — de Nogucki, avec l'agarcine; — de Kyes et Sachs, avec le venin de cobra; — de Ishizaca, avec le venin de habu; — de Cernovadeanu et V. Henri, avec l'hémolysine du bacille de Nicolaïer; — de Landsteiner et Eisler, avec les hémolysines extraites du sang de cobaye, porc, cheval, homme; — d'Iscovesco et Foucault, avec les savons de soude (2).

Ces données, exactes *in vitro*, furent trouvées exactes *in vivo* et appliquées chez l'homme par Morgenroth et Reicher (traitement antitétanique par la cholestérine, par Iscovesco et Kemperer (traitement de l'anémie tuberculeuse), par Gérard et Lemoine (traitement de la tuberculose en général).

2° Rôle antitoxique

Le mécanisme de l'action antihémolytique de la cholestérine semble résider dans la propriété qu'elle possède de fixer et de neutraliser certains poisons. La

(1) Ramson (Saponin und sein Gengengift. *Deutsch med. Wochensch.*, 1901, p. 194).

(2) Iscovesco et Foucault (*Soc. de Biologie*, 1908).

plupart des poisons, en effet, sont composés de deux parties : l'une neurotoxique, l'autre hémotoxique.

On sait, depuis les travaux de Wassermann, Tackaki, Cernovadeanu et V. Henri, que la tétanoly sine est un lipoïde et que si celui-ci est extrait par l'alcool, le résidu perd toute son activité.

Il en serait de même quand ce liquide est neutralisé par la cholestérine. Tallqvist a montré aussi que le lipoïde hémolytique du bothriocéphale est inactivé par la cholestérine. Phisalix arrive aux mêmes résultats avec le venin de cobra ; mais Minz, contrairement à Phisalix, montre que si la cholestérine fixe l'hémotoxine, elle est incapable de fixer la neurotoxine, de telle sorte que la cholestérine peut ne pas être un anticorps de la partie neurotoxique d'un venin tout en restant celui de la partie hémolytique de ce même poison. Kemperer et Shepilenski démontrent le rôle antitoxique de la cholestérine sur le poison du botulisme, Balmowski sur celui des araignées. Enfin MM. Gérard et Lemoine croient que les toxines tuberculeuses sont neutralisées par les extraits étherés de bile (cholestérine) (1) et pour expliquer la contradiction flagrante entre leurs expériences et les travaux de MM. Calmette et Guérin (2) (Ac. des Sciences, mars 1909) et ceux de

(1) Lemoine et Gérard. — Des cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux résistent plus longtemps, quand on leur a injecté des extraits biliaires, que des cobayes témoins.

(2) Calmette et Guérin. — *a*) Le bacille bovin, après un seul passage sur la bile, possède une virulence *plus grande* pour le cobaye que le même bacille cultivé sur pomme de terre glycérinée ordinaire ; *b*) La bile des animaux tuberculeux contient des bacilles virulents.

Breton (1), ils prétendent que les extraits biliaires n'acquièrent leurs propriétés antitoxiques, bactériolytiques qu'au contact de sérum frais, qu'une preuve de l'efficacité de la paratoxine est l'atténuation de la cuti-réaction à la tuberculine par l'addition de sels biliaires à la tuberculine employée (2) (Soc. méd. des Hôp., févr. 1909), et que l'action de la cholestérine, plus intense après contact d'une heure avec des sérums à 37° (3) (Exp. d'Iscovesco, Soc. de Biologie, 1908), est démonstrative de leurs conclusions.

Or : 1° Toute culture de bacilles tuberculeux faite sur un milieu composé de bouillon 100 gr., glycérine, 3 gr., jaune d'œuf n° 6, cholestérine, 15 cgr., donne une culture d'aspect normal.

2° Toute dilution de crachats tuberculeux (tyndalisée à 60°) dans l'eau distillée peptonée additionnée de glycérine (1/10^e) et de cholestérine (ou d'un éther de la cholestérine dissous dans la glycérine : 1 gr. 50 par litre), donne à la surface du liquide, après un laps de temps variant de douze jours à trois semaines, un voile essentiellement composé de Bacilles de Koch.

3° Si l'on fait, comme nous, la cuti-réaction chez les malades examinés, on constate que cette cuti-réaction intense, nette chez les hypercholestérinémiques et les

(1) Breton. — Le foie élimine chez les tuberculeux des bacilles virulents.

(2) Soc. Méd. des Hôp., février 1909).

(3) Exp. d'Iscovesco, Soc. de Biologie, 1908.

normaux, devient *peu marquée, douteuse, souvent nulle* chez les hypocholestérinémiques (1).

Ces faits infirment donc les hypothèses de Lemoine et Gérard.

D'ailleurs, on peut, à juste titre, douter du rôle antitoxique de la cholestérine en général. En effet, L. Carta-Mulas a montré (2) que l'action de la cholestérine sur la tétanotoxine ne donne qu'un léger retard à l'action du poison et qu'elle reste insuffisante, même à doses élevées, pour empêcher la mort.

Vincent a montré également (3) que l'action de la cholestérine est faible vis-à-vis de la toxine tétanique, et que le pouvoir antitétanique de la bile n'est dû qu'en partie à la cholestérine.

Marie et Tiffeneau (4) ont démontré que la cholestérine ne fixait pas la toxine tétanique et que le pouvoir antitétanique du cerveau était dû en majeure partie aux substances albuminoïdes. Pour Laroche et Grigaut (5), la cholestérine ne fixe pas non plus la toxine diphtérique.

Dans l'état actuel de la question, le rôle antitoxique de la cholestérine est donc loin d'être prouvé.

Revenant au rôle de la cholestérine vis-à-vis des toxines tuberculeuses, sans admettre l'exactitude du

(1) Comme Klausner le soupçonne pour la syphilis (où la cholestérine entrerait pour une part dans la réaction du complément), nous croyons donc que l'on doit accepter la cholestérine comme facteur important de la cuti-réaction dans la tuberculose.

(2) L. Carta-Mulas. *Reforma Medica*, 1908, n° 20.

(3) Vincent. *Société de Biologie*, 1907.

(4) Marie et Tiffeneau. *Annales de l'Institut Pasteur* (1908).

(5) Laroche et Grigaut. *Société de Biologie*, 1911.

fait, nous ferons remarquer qu'il pourrait se produire le même phénomène que nous avons signalé pour les venins : la cholestérine agirait sur certaines parties seulement des toxines (la partie hémotoxique). Elle pourrait entraver, par exemple, l'action hémolytique des constituants de l'éthérobacilline ou des acides gras qui constituent l'enveloppe du bacille sans agir sur les autres toxines tuberculeuses.

Quoiqu'il en soit de notre hypothèse, il est certain que des ingestions considérables de cholestérine n'ont nullement diminué les phénomènes d'intoxication chez nos tuberculeux, et que, sauf des rémissions passagères si communes dans la tuberculose, nous ne pouvons relever, dans nos observations, aucun phénomène digne d'être retenu sur ce point.

D'autre part, nous ne devons pas oublier que, seule, la cholestérine libre, à l'état colloïdal, non oxydée, peut agir *in vivo* comme *in vitro*. Les dérivés de la cholestérine (cholestérylchorid $C^{27} H^{43} CL$., cholestérylacétate $C^{27} H^{43} C^2 H^3 O^2$, benzoate de cholestérine $C^{27} H^{43} C^6 H^5 O^2$, cholestéryléther $(C^{27} H^{43})^2 O$, coprostérine $C^{27} H^{43} OH$, paracholestérine, éthers de la cholestérine, produits d'oxydation de la cholestérine) *sont inactifs*.

Seule, la cholestérine, qui contient un groupe alcoolique secondaire, a des propriétés antihémolytiques et peut-être antitoxiques, et elle perd ses propriétés si le groupe OH qu'elle contient vient à disparaître. Or, nous verrons qu'une partie de la cholestérine est dans l'intestin sous forme de stercostérine, c'est-à-dire

sous forme d'un produit d'oxydation; qu'une autre partie est combinée aux lipoides et aux albumines des tissus. On conçoit donc que la quantité de la cholestérine antihémolytique doit être minime.

3° Rôle dans la nutrition

Si l'on peut douter du rôle antitoxique de la cholestérine, il faut, par contre, tenir pour certain son rôle dans l'assimilation des graisses saponifiées et dans l'abaissement de la toxicité du contenu intestinal, mais avec cette réserve que la cholestérine n'est pas tout dans le métabolisme des graisses (1). (Iscovesco, Société de Biol., 22 décembre 1911). Iscovesco et Foucault ont montré qu'il se fait une combinaison entre les savons et la cholestérine et que le pouvoir antihémolytique de la cholestérine est un véritable acte de neutralisation chimique.

Des expériences de Wistinghausen il résulte qu'une membrane poreuse humectée de bile est traversée plus facilement par les granulations graisseuses. En conséquence, il serait logique d'attribuer à la cholestérine, comme l'a fait Iscovesco, une influence de tout premier ordre sur le métabolisme des graisses, si certains faits sur lesquels nous nous arrêterons un instant ne venaient à l'encontre de cette hypothèse.

(1) Iscovesco, *Société de Biologie*, 22 décembre 1911.

De récents travaux sur l'absorption intestinale (Perewoznikoff, Will, Ewald) ont montré que la plus grande partie des savons de l'intestin pénètre dans le chyle à l'état de graisse neutre résultant de la combinaison des savons avec la glycérine dans le parenchyme des villosités intestinales.

Ch. André et Favre (1). (Trav. du laboratoire de J. Courmont. *Journal de Phys. et Path. génér.*, 1906, p. 819) ont confirmé ces données. Dès lors, la résorption de la cholestérine intestinale n'est plus indispensable pour l'assimilation des graisses.

D'autre part, la théorie d'Iscovesco prétend que, pour être résorbées, les graisses neutres doivent être à un état de division extrême et que cette division ne peut s'accomplir qu'en présence de savons qui seraient extrêmement toxiques sans la cholestérine. Mais les expériences de Doyon et Morel, confirmant celles de Cohnstein, montrent que la lipolyse du sang *n'est pas une saponification* et que la graisse dans l'organisme se transforme en une substance insoluble dans l'éther et qui n'est pas un savon. De plus, cette lipolyse ne peut s'effectuer sans la présence de l'oxygène. Enfin Fishler, en expérimentant sur le rein du lapin, montre que les tissus sont capables de reconstituer les graisses neutres avec des acides gras et de la glycérine, sans qu'il y ait cytolysé des cellules rénales.

Ces diverses raisons infirment donc l'hypothèse d'Iscovesco.

(1) Ch. André et Favre. (Trav. du laboratoire de J. Courmont. *Journal de Phys. et Pathol. générale*, 1906, p. 819).

4° Rôle de la cholestérine vis-à-vis des proferments
cellulaires

La cholestérine constitutive des membranes cellulaires (Overton, Nathanson, Ambard) a-t-elle une influence dans l'élimination des proferments élaborés par les cellules ? Nous nous en rapporterons sous ce rapport aux expériences de Swart (1). (*Biochemisch-Zeitschrift*, 1907 iv, 359). Se servant de la méthode de Pascucci, Swart emploie des dialyseurs constitués de la façon suivante : Des tubes de verre de 0,05 de hauteur et 0,05 de diamètre sont fermés à une extrémité avec une soie blanche légère, imprégnée d'un mélange lécithine-cholestérine dissous dans l'alcool chaud jusqu'à consistance sirupeuse, ou de cholestérine fondue avec précaution. Ces dialyseurs sont remplis de la solution de proferment obtenue par macération d'une muqueuse gastrique de porc (cette préparation ne montrant les propriétés de la pepsine et du lab que si l'on ajoute de l'acide chlorhydrique). On plonge les dialyseurs dans du sérum physiologique et, au bout de deux ou trois jours, on constate que les proferments ont passé du dialyseur dans le liquide salin et que le prolab a passé plus vite que la propepsine.

De plus, quand on ajoute au liquide physiologique une solution d'HCL à 1/1000, on constate dans le dialyseur la formation d'un précipité dû au passage de

(1) Swart (*Biochemisch-Zeitschrift*, 1907 iv, 359).

l'acide à travers la membrane artificielle ; mais alors la propepsine passe d'autant plus vite que la membrane contient plus de lécithine et moins de cholestérine.

L'auteur admet que, conformément aux résultats de Dauwe, les proferments en solution alcaline dans les éléments glandulaires sont absorbés par les colloïdes lécithine-cholestérine et que la cholestérine absorbe plus de proferments que la lécithine pour les céder ensuite au milieu extérieur.

La cholestérine permettrait la sortie de la propepsine de la cellule et empêcherait l'entrée de l'acide dans l'élément dont il détruirait la stabilité chimique.

5° Rôle de la cholestérine dans la constitution du globule

Ajoutons enfin, pour être complet, que les membranes artificielles de Pascucci faites de lécithine et de cholestérine sont d'autant plus résistantes qu'elles contiennent plus de cholestérine.

C'est ce qui explique pourquoi un globule rouge est d'autant plus résistant à l'hémolyse d'un poison qu'il est plus riche en cholestérine (Meyer).

CHAPITRE IV

Mécanisme de l'action de la cholestérine Son métabolisme

Après avoir étudié dans ce chapitre le mécanisme de l'action de la cholestérine, nous envisagerons son métabolisme, sa localisation et sa formation dans l'organisme et nous pourrons alors discuter plus aisément au cours de la deuxième partie sa valeur dans la tuberculose et apprécier en particulier les conséquences de l'hypocholestérinémie survenant au cours de cette affection.

I. — Mécanisme de l'action de la cholestérine

Quelques considérations d'ordre purement chimique sont indispensables pour bien comprendre de quelle façon agit la cholestérine dans l'organisme :

Si nous mettons en présence de la cholestérine et de la cyclamine, nous obtenons, après solution dans l'alcool à chaud et évaporation, des cristaux témoins de la combinaison chimique des deux substances. On a le même résultat en combinant d'autres saponines telles que la digitonine, la dioséine avec la cholestérine.

De plus, S. Yagi (1) (*Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakologie*, LXIV 1910, p. 141), en s'appuyant sur les tableaux de Honda (pouvoir hémolytique des diverses saponines), a montré que les composés les mieux cristallisés et les mieux définis résultent de la combinaison de la cholestérine avec les saponines les plus hémolytiques.

Or, cette combinaison de la cholestérine et des savons a pour résultat, nous l'avons vu, une augmentation de la tension superficielle et une diminution consécutive de l'osmo-nocivité des lipoides ainsi combinés (2). Iscovesco (*Soc. de Biologie*, mars-avril 1908).

L'action intime de la cholestérine sur les venins s'expliquerait également par la combinaison de cette substance avec des lipoides : pour le venin de cobra, par exemple, les lipoides du sérum, en activant la combinaison de la lécithine avec le prolécithide du venin inactif, favorisent la formation d'un toxolécithide hémolytique. La cholestérine, par sa combinaison avec les lipoides, entrave donc la production de ce toxolécithide. Nous rappelons qu'une partie seulement du venin est neutralisée ; la partie neuro-toxique reste indemne : seuls, les lécithides solubles dans les graisses, seuls, les poisons qui doivent se compléter dans l'organisme par la lécithine, subissent l'influence neutralisante de la cholestérine. Chez les tuberculeux, peu de toxines répondent précisément à ces conditions, et c'est ce que n'ont pas envisagé MM. E. Gérard et Lemoine.

(1) S. Yagi (*Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakologie*, LXIV 1910, p. 141).

(2) Iscovesco (*Soc. de Biologie*, mars-avril 1908).

C'est encore le même mécanisme d'action que nous retrouvons pour l'accroissement de la résistance globulaire en milieu cholestériné. Les globules sanguins des tuberculeux hypercholestérinémiques s'hémostolysent quand leur membrane cellulaire, chargée en cholestérine, est dissoute soit par des lipoides, soit par de la saponine ; comme la cholestérine neutralise en s'y combinant une partie de ces lipoides, de cette saponine, il y aura retard à l'hémostolyse pour ces globules hypercholestérinémiques. Une fois la membrane globulaire rompue, l'hémostolyse s'achèvera dans les conditions ordinaires et, peut être, plus rapidement que normalement, si la charge en sels du stroma globulaire est diminuée. Nous verrons que telle est, en effet, la marche de l'hémostolyse pour certains de nos malades. Toutefois, pour nombre de tuberculeux, il faut tenir compte de la richesse du sérum en lipoides ; dans ces cas, le contenu des érythrocytes en lipoides combinés à la cholestérine qui cause un retard considérable à l'hémostolyse, et la prolongation d'une hémostolyse déjà commencée à travers des sérums de plus en plus hypotoniques, indiquent qu'il s'est fait, chez les tuberculeux, une *adaptation du sang à la présence des lipoides* : cette hypothèse est d'accord avec les expériences de Schminke et Flurg (1) (*Arch. f. experim. Path. und Pharmakol.*, 1911) sur l'altération des hématies par l'intoxication chronique au moyen de l'acide oléique : ces auteurs ont, en effet, remarqué qu'il se produit alors un accroissement de la résistance globulaire contre l'hémostolyse par

(1) Schminke et Flurg (*Arch. f. experim. Path. und Pharmakol.*, 1911).

l'acide oléique. Un phénomène remarquable, au point de vue de l'action de la cholestérine sur la résistance globulaire, et que nous signalons en passant, est le suivant : *la vitesse initiale de l'hémolyse et le degré de cette hémolyse sont indépendants du nombre des globules employés*; les expériences de M^{lles} Lévy et Robert (1) (Travail du laboratoire de la Sorbonne, in-*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1906, p. 979), confirment *in vitro* ce résultat obtenu avec le sang de nos malades, sans en donner pourtant l'explication.

II. — Métabolisme de la Cholestérine

D'où vient la cholestérine? Comment s'élimine-t-elle? Quelle est son métabolisme? Telles sont les questions que nous nous proposons de résoudre maintenant que nous savons comment et dans quelles conditions elle agit.

1° Origine de la Cholestérine du sang

La cholestérine contenue dans le sang provient de sources bien différentes : une partie est fournie par l'alimentation, une autre par les glandes à sécrétion interne, une dernière portion enfin vient de la résorption des réserves de cholestérine combinée.

A) *Cholestérine provenant de l'alimentation.* — Les expériences de Pibram, faites dans le laboratoire de

(1) M^{lles} Lévy et Robert (Travail du laboratoire de la Sorbonne, in-*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1906, p. 979).

Salkowski, ont montré que la cholestérine administrée par la bouche en solution huileuse est très bien résorbée par le système gastro-intestinal et s'accumule dans le sang. Reicher obtient le même résultat sur des lapins et Neisser fait remarquer qu'à la suite de l'administration de lait, de beurre, de crème, le sérum s'enrichit en lipoides. Toukan, Chosabuko, Kusumoto (1) (*Bioch. Zeitsch*, xiii, 354, 1908), expérimentant sur le chien et le lapin, confirment ces conclusions. Kemperer, serrant la question de plus près, constate qu'après l'ingestion de grosses quantités de beurre, de crème, de lait, la quantité de cholestérine peut atteindre 0,31 %. Or, on sait, depuis les travaux de Simon (laboratoire de Kemperer) que le beurre contient 0 gr. 40 de cholestérine par 150 gr., la crème 0,13, le lait 0,03; que les œufs, les cervelles de mouton, de bœuf, de veau, les ris de veau, les laitances de poissons sont également riches en cholestérine.

D'ailleurs, dès 1900, Kossel avait classé la cholestérine parmi les substances primaires, c'est-à-dire indispensables à la vie de toute cellule.

Klein enfin (2) (*Bioch. Zeitsch*, vol. xxix, p. 465-471) compare l'absorption de la cholestérine et celle de son éther oléique. Il montre que ces deux substances, chimiquement bien différentes (en particulier par leur point de fusion : cholest. 147°, oléate 45°), sont absorbées dans les mêmes conditions.

La bile, qui contient 0,4 % de cholestérine, apporte aussi une certaine proportion de cette substance dans

(1) Toukan, Chosabuko, Kusumoto. (*Bioch. Zeitsch*, xiii, 354, 1908).

(2) Klein (*Bioch. Zeitsch*, vol. xxix, p. 465-471).

l'intestin. La quantité de bile ($\Delta = 1025$) sécrétée en 24 heures a été évaluée pour un adulte de 70 kil. à 1290 cc.³ (Jacobson et Landois); c'est à dire que la sécrétion biliaire fournit en 24 heures à l'intestin une quantité de cholestérine voisine de 5 gr. 20. La quantité totale de cholestérine dans l'intestin d'un adulte par 24 heures est d'environ 6 à 7 grammes (expériences d'Iscovesco chez l'homme, de Dastre chez le chien). Une partie de cette cholestérine contenue dans l'intestin est résorbée avec la bile, une autre partie est oxydée et s'élimine dans les fèces sous forme de *stercostérine* (bien étudiée par E. Gérard); dans la constipation, où il y a diminution de la sécrétion biliaire, la quantité de stercostérine éliminée est beaucoup moindre; dans la diarrhée, au contraire, elle est souvent augmentée (cas de certaines entérites tuberculeuses).

Avec un régime lacté ou un régime gras exagéré, la quantité est diminuée, parce que l'ingestion de graisse provoque moins activement et moins rapidement la sécrétion biliaire que celle des matières protéiques. (Fr. Randone, 1905).

La portion de la cholestérine non éliminée dans les fèces passe dans le torrent circulatoire avec la graisse alimentaire élaborée par les chylifères, ou bien encore arrive au foie par l'intermédiaire de la veine-porte.

B) *Cholestérine provenant des glandes à sécrétion interne.* — Une certaine quantité de la cholestérine du sérum provient de l'hypergénèse des glandes à sécrétion interne. Dans la gravidité, par exemple, où l'hypercholestérinémie du sang maternel est la règle (1)

(1) A. Chauffard, G. Laroche, A. Grigaut (*Presse médicale*, 1914, p. 782).

(A. Chauffard, G. Laroche, A. Grigaut, *Presse médicale*, 1911, p. 782), on constate qu'il y a en même temps de l'hyperplasie des glandes endocrines. Pour A. Chauffard et ses élèves, le corps jaune fabrique d'autant plus de cholestérine qu'il vieillit davantage et cette substance passe dans le sang par voie de sécrétion interne au moment où la glande temporaire s'atrophie. Pour P. Melon (1) (Soc. de Biologie, 20 octobre 1906), le corps jaune de gravidité est une cortico-surrénale temporaire : les cellules à lutéine ont la même évolution que les cellules corticales des surrénales (accumulation de graisse et de cholestérine dans l'écorce, disparition des cellules chromatophiles de la moelle).

Le 10 janvier 1912, à la Société de Biologie, P. Mulon revenait sur la question de la présence de la cholestérine dans les glandes interstitielles et apportait la preuve de sa formation dans les glandes ovarienne et testiculaire. Kawamura a fait connaître la production anormale de cholestérine par les surrénales qui, dans leur hyperfonctionnement, deviendraient plus particulièrement riches en éthers de la cholestérine.

Enfin J. Troisier et A. Grigaut (2) concluent de leurs recherches que l'organe formateur par excellence de la cholestérine, parmi toutes les glandes à sécrétion lipoidique, leur paraît être la surrénale. C'est à l'hyperfonctionnement de cet organe qu'il faut rattacher certaines hypercholestérinémies : de nombreux argu-

(1) P. Melon (Soc. de Biologie, 20 octobre 1906).

(2) J. Troisier et A. Grigaut, Contribution à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. *Presse Médicale*, 28 décembre 1912.

ments militent en faveur de cette conception ; nous les rappellerons brièvement :

Tout récemment, A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut ont montré qu'il y a un certain parallélisme entre la teneur en cholestérine du sérum sanguin et le taux de la cholestérine dans les capsules surrénales. La surrénale, à l'état normal, est déjà l'un des organes les plus riches en cholestérine ; à l'état pathologique, chez certains hypercholestérinémiques (brightiques), il atteint des proportions pouvant aller jusqu'à 100 gr. par kil. de substance. Inversement, chez les infectés que l'on sait être hypocholestérinémiques, ce taux descend à des chiffres très bas (2 gr. par kil. de substance).

Ces faits, déjà très caractéristiques, prennent une signification précise et trouvent leur explication si on les confronte avec les travaux histologiques sur l'hyper et l'hypofonctionnement des surrénales. Léon Bernard et Bigard ont montré, en effet, que dans les intoxications légères il y avait hyperépiphrie, et au contraire hypoépiphrie dans les infections graves.

D'une manière générale, on peut conclure que l'hyper ou l'hypocholestérinémie sont des manifestations de l'hyper ou de l'hypofonctionnement de la corticalité surrénale : une preuve directe de cette théorie a été donnée par J. Troisier et A. Grigaut. Après ablation d'une des deux surrénales, ces auteurs ont constaté que le taux de la cholestérine s'élevait, dans les semaines qui suivaient, à plus de 4 gr. par litre. Ultérieurement, le taux de la cholestérine revenait à la normale : cette hypercholestérinémie est liée à un hyperfonctionnement de la surrénale laissée en place,

qui sécrète en abondance. Ces constatations d'ordre physiologique viennent éclairer la pathogénie de l'hypercholestérinémie consécutive aux infections aiguës et montrent la réalité des hypercholestérinémies d'origine surrénale.

La sécrétion cholestérinique de la cortico-surrénale est un des actes organiques liés à l'établissement de l'immunité.

Enfin, nous rappellerons nos recherches accomplies en collaboration avec M. le docteur Tonnel sur l'étude anatomo-pathologique des capsules surrénales au cours de la tuberculose (1). Voici quelles étaient nos conclusions :

Dans la première période d'une tuberculose ordinaire, ou dans une tuberculose aiguë, il se fait un hyperfonctionnement glandulaire (hyperépinéphrie, abondance de cholestérine, ectasie vasculaire, nodules hyperplasiques); dans les périodes avancées de la maladie, dans les tuberculoses chroniques, il y a au contraire hypofonctionnement (hypoépinéphrie, production peu abondante et même nulle de cholestérine, accroissement des assises de cellules pigmentées, atrophie vasculaire, hyperplasie conjonctive, formation de grosses vésicules adipeuses sans cholestérine).

Ces recherches, entreprises au point de vue plus particulier de la tuberculose, viennent à l'appui des données tout à fait générales que nous avons exposées dans ce chapitre.

(1) Travail pour le prix Bordier. Ecole de Médecine de Grenoble, juillet 1912.

C) *Cholestérine provenant de la résorption de la cholestérine combinée.* — La cholestérine du sérum provient aussi, en partie, de la résorption de la cholestérine emmagasinée, combinée dans les tissus. Gustave Roussy et Laroche (1), étudiant les phénomènes de désintégration et de résorption du tissu cérébral, estiment que les graisses combinées avec les albumines s'en séparent et qu'il en résulte une mise en liberté de cholestérine sous forme de corps granuleux biréfringents constitués par des éthers de la cholestérine.

D'après les expériences de Kroutowsky (2) sur le foie, les reins, la moelle épinière chez le chien, l'autolyse des tissus se fait de la façon suivante : Il y a d'abord dissolution du plasma nucléaire, puis apparition de substances lipoïdes qui présentent tous les caractères de la cholestérine ou de ses dérivés. Les cellules parenchymateuses épithéliales subissent plus spécialement ces changements remarquables. Le protoplasme se charge de lipoïdes cholestérinés et, de plus, les graisses qui préexistaient dans les organes subissent, elles aussi, des modifications et aboutissent à la lipolyse et à la formation d'acides gras. Il n'y a pas de néoformation de graisse ; mais quand il se fait une infiltration graisseuse (rein et foie), la cholestérine, mise en liberté, se combine avec la graisse d'infiltration et forme ainsi un composé qui diffère tout à fait de la graisse normale en raison des réactions de la cholestérine (croix de polarisation, biréfringence, colo-

(1) Roussy et Laroche. *Soc. de Biol.*, 1^{er} juin 1912.

(2) Kroustowsky. *Zeitsch. für experiment. path. und therapeut.*, 1911.

rations électives à l'acide osmique, au Nilbau). Ce travail de Kroutowsky, précédé des études de Neuch et Ludi, Noël Patton, Liebermann, Siverlow, sur la lipolyse et l'oxydation des graisses, a éclairé d'un jour nouveau la question de la dégénérescence graisseuse des organes dans les états pathologiques. La présence de la cholestérine dans la plupart des organes tuberculeux est le résultat d'une telle dégénérescence.

Nous ne nous arrêterons pas aux transformations successives subies par les protéides cellulaires et nous rappellerons seulement les diverses phases de leur décomposition : transformation par hydrolyse en amino-acides, puis oxydation pour arriver aux acides gras correspondants. Ces réactions se passent d'ailleurs dans l'intimité des tissus et sont d'ordre tout à fait général (1).

Chez les tuberculeux, où Hasslin a trouvé dans les poumons jusqu'à 18 % de graisse (6 % seulement sur le poumon normal), une partie des acides gras ainsi formés est saturée par les sels de calcium quand la déminéralisation organique n'est pas trop avancée ; une autre partie, par oxydation et par décomposition du noyau aromatique (Neubaüer) donne finalement CO^2 et H^2O ; une dernière portion enfin (et ce n'est pas la moindre à en juger par les examens anatomo-pathologiques de poumons tuberculeux), une dernière portion se combine à la cholestérine, soit que celle-ci provienne d'une métamorphose endo-cellulaire, soit qu'elle sorte

(1) Neubaüer. *Zeitsch. f. Physiol.*, 7, 373. *Deutsch. Arch. f. Klein Med.* 95, 211, 1909.

Lang. *Beitrag. 2. Chem. Phys. und Pathol.*, 5, p, 321.

des glandes en hyperfonctionnement et qu'elle ait été apportée par le courant sanguin.

Les dépôts de savons calcaires et de savons cholestérinés seraient donc deux modes de neutralisation biochimique des acides gras. — On sait combien ces acides gras sont abondants dans les organes touchés par la tuberculose, et ce serait par une sorte de chimiotaxie spécifique que ces acides différents dans leur action sur la cellule se combineraient avec l'une ou l'autre substance.

On conçoit dès lors que l'on puisse rencontrer cette défense de l'organisme par la cholestérine dans d'autres affections que dans la tuberculose (Chauffard le signale pour le rein néphrétique), et, sans admettre que ce soit le mode de résistance le plus important, il est bon toutefois de ne pas oublier ce point important du métabolisme de la cholestérine.

La destruction, la résorption des dépôts de cholestérine ainsi constitués apporteront dans le sérum une certaine quantité de cette substance, mais il est certain que cette quantité doit être bien peu considérable comparée à celle qui provient des deux autres sources mentionnées plus haut.

2° Transformations et élimination de la cholestérine du sang

Après avoir étudié l'origine et la production de la cholestérine contenue dans le sérum, nous allons nous occuper des transformations qu'elle y subit et de la façon dont elle s'élimine.

Tout d'abord la cholestérine peut se trouver dans le sérum sous différentes formes, telles que cholestérine colloïdale, composés complexes protéines-cholestérine, éthers de la cholestérine.

Par l'oxydation, la cholestérine subit une première modification : Lifschutz (1) (*Zeitsch. f. Physiol. chem.*, **LIII**, 140) avait déjà montré que dans la graisse normale de laine il y avait des produits qu'on obtient par l'oxydation de la cholestérine sous l'influence de la lumière. D'autre part, au spectroscope, les raies obtenues avec les substances colorantes provenant de l'action de l'acide acétique et de l'acide sulfurique concentré sur les lipoides des globules rouges sont identiques aux raies obtenues avec la cholestérine oxydée.

Il est donc acquis que l'oxydation de la cholestérine se fait dans un organisme animal, et que son élimination ne doit pas avoir lieu sous forme d'alcool monovalent.

Chez le tuberculeux, il peut ne plus en être de même et le processus d'oxydation peut être entravé. La cholestérine non oxydée et non détruite se retrouvera dans l'urine. En effet, pour M. E. Gérard, l'urine des tuberculeux en contient 0,120 pour 100 litres, alors que celle d'un homme sain n'en renferme que 0,015. Ceci, disons-le en passant, ne prouve nullement qu'il y ait décholestérinisation du tuberculeux, et comme nous le montrerons, s'il y a hypocholestérinémie dans la tuberculose grave, c'est parce que le tuberculeux *produit moins et assimile moins* de cholestérine.

(1) Lifschutz (*Zeitsch. f. Physiol. Chem.*), **LIII**, 140.

L'immobilisation de la cholestérine dans les masses caséuses, son excrétion dans les crachats ne sauraient abaisser le taux de la cholestérine circulante, comme le prétendent MM. E. Gérard et Lemoine. En effet, si l'on produit artificiellement une élimination intense de la cholestérine par la bile (destruction brutale des hématies par la tolyldiamine) (1) (Exp. de Chosaburo, Kusumoto. *Bioch. Zeitsch*, XIII, 354, 1908), on ne modifie en rien le taux de la cholestérine dans le sérum.

D'ailleurs, la cholestérine déposée dans les organes malades garde sa valeur, comme gardent leurs propriétés les hématies répandues dans une extravasation sanguine au milieu d'un tissu traumatisé.

De plus, l'examen histologique des glandes à sécrétion interne confirme notre manière de voir et la clinique elle-même (résultats de l'opothérapie chez les tuberculeux) vient à l'appui de notre thèse.

Nous rappellerons à ce sujet que M. le Professeur Rénon exposait dans une série de conférences l'insuffisance des glandes endocrines lésées par les poisons tuberculeux et l'avantage d'associer les diverses médications opothérapiques au traitement de la tuberculose. Ceci s'explique très bien quand on sait que le bacille de Koch agit sur toutes les glandes internes, et par la sclérose et par la dégénérescence graisseuse. Mais dans le début de la tuberculose, il y a un *hyperfonctionnement* glandulaire suivi plus tard, comme pour tout

(1) Exp. de Chosaburo, Kusumoto. *Bioch. Zeitsch*, XIII, 354, 1908.

organe physiologique surmené, d'un *hypofonctionnement*. *C'est précisément de ces deux états successifs des glandes que sont témoins les taux variables de la cholestérine* : hypercholestérinémie dans une première période pour les formes aiguës ou au début des formes chroniques ; hypocholestérinémie dans une période plus avancée ou au cours des formes chroniques graves.

Les données histologiques répondent à ces conclusions et nous permettent de présenter l'hypocholestérinémie, non comme une « décholestérinisation », mais comme le résultat d'une méiopragie glandulaire.

DEUXIÈME PARTIE

CHOLESTÉRINE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

CHAPITRE PREMIER

Méthode de dosage pour nos observations personnelles

Nos expériences ont porté sur les tuberculeux du service de M. le docteur Traversier, médecin des Hôpitaux de Grenoble.

Pour éviter des erreurs possibles provenant de l'alimentation de nos malades, nous avons fait l'analyse de leur sang, le matin à jeun; nous avons répété cette analyse à diverses reprises, n'acceptant pour notre étude que les résultats concordants. Chez les femmes, nous avons évité de prendre le sang au moment des périodes menstruelles et, chez tous nos malades, nous avons eu soin de ne pas faire les expériences pendant des périodes d'hémoptysie, de troubles digestifs graves ou d'affections surajoutées étrangères à la tuberculose.

Pour doser la cholestérine dans le sérum, une partie du sang recueilli par ponction veineuse était centrifugé aussitôt. Le procédé employé était celui de MM. Boidin et Flandin (1) dont voici le principe : La saponine possède, on le sait, des propriétés hémolysantes très mar-

(1) MM. Boidin et Flandin. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 janv. 1912. Dosage de la cholestérine par la saponine.

quées ; or, Ransom a montré que la cholestérine possède vis-à-vis de la saponine une action antihémolytique des plus nettes.

De cette propriété on a tiré un procédé de dosage par comparaison, procédé évidemment approximatif, mais d'une simplicité remarquable si on le compare aux méthodes chimiques ordinairement employées.

On établira tout d'abord, dans des expériences types, faites avec une série de tubes T_I , T_{II} , T_{III} , T_{IV} , T_V , où les proportions de cholestérine et de saponine sont connues, de quelle façon et en combien de temps se produit l'hémolyse pour un taux donné de cholestérine.

Dès lors on pourra, pour évaluer le taux de la cholestérine dans un sérum, mélanger une proportion donnée de ce sérum à une quantité connue de saponine ; on ajoutera ensuite des globules rouges ; on observera de quelle façon et en combien de temps l'hémolyse a lieu dans la série des tubes en expérience. Il sera, dès lors, très facile, par la comparaison avec les expériences types, de déduire quel est le taux de la cholestérine dans le sérum examiné.

On se sert d'un mélange d'une solution de saponine à 1/1000 avec du sérum physiologique auquel on ajoute le sérum à examiner. — On laisse en contact à l'étuve à 37° pendant une demi-heure et on ajoute des globules rouges recueillis dans de l'eau citratée.

Les proportions étaient les suivantes (1) :

(1) Chaque chiffre de ce tableau représente une division d'une pipette graduée en dixièmes de centimètre cube.

TUBES

	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>
Sérum	2	2	2	2	2
Saponine à 1 p. 1000 . .	10	8	5	3	2
Eau salée	4	6	9	11	12
Contact à l'étuve à 37° pendant une demi-heure :					
Globules rouges à 5 p. 100.	4	4	4	4	4

Avec un sérum normal l'hémolyse est immédiate dans T_I et T_{II}; elle se produit après cinq minutes dans T_{III}; elle est lente et partielle dans T_{IV}, et nulle dans T_V.

Si après cinq minutes T_{III} n'est pas hémolysé, le sérum contient plus de 2 gr. de cholestérine.

Si après cinq minutes T_I n'est pas hémolysé, il y a plus de 3 gr. de cholestérine.

Si au contraire, l'hémolyse est immédiate dans T_I, T_{II}, T_{III}, c'est qu'il y a moins de cholestérine qu'à l'état normal (c'est-à-dire moins de 1 gr. 25 à 1 gr. 50).

Une autre partie du sang servait à rechercher la fragilité globulaire selon la méthode de Hamburger, Vaquez et Ribierre : Dans des tubes contenant deux gouttes de sang, on ajoute des quantités décroissantes d'une solution salée à 7 p. 1000 et des quantités croissantes d'eau distillée :

Gouttes de solution salée	68	66	64	62	60	56, etc...	4
Gouttes d'eau distillée..	2	4	6	8	10	14, etc...	66

et on note dans quels tubes ont lieu le début et la fin de l'hémolyse.

Normalement, l'hémolyse commence dans le tube
(42 Sérum + 28 Eau distillée)
et finit dans le tube (12 + 58).

Dans quelques cas, nous avons étudié la résistance du globule nu, par lavage dans une solution d'oxalate de potasse, méthode de Widal, Abrami et Brulé.

D'une façon générale, l'hémolyse se produit un peu plus vite et se termine un peu plus tôt, mais la différence est de faible importance quant au résultat total.

Nous avons profité de ces recherches longues et minutieuses pour essayer de réduire le nombre des opérations à quelques-unes seulement, afin de donner une méthode qui soit rapide, tout en restant suffisamment précise, pour la pratique journalière.

Nous avons établi, dans chaque cas, parallèlement aux procédés sus-indiqués, les résultats obtenus par les moyens suivants :

Pour la recherche de la cholestérine, les proportions étaient :

	TUBES			
	I	II	III	IV
Sérum	1 goutte	4	4	4
Eau salée	2	3	5	6
Saponine	5	4	2	4
Contact pendant 5 minutes à la température du laboratoire :				
Globules rouges. . .	4	4	4	4

Par ce procédé, les résultats sont les suivants :

Sérum normal :

Hémolyse immédiate dans T_I T_{II}

Hémolyse après 5 minutes dans T_{III}

Sérum hypocholestérinémique :

Hémolyse immédiate dans T_I T_{II} T_{III}

Hémolyse après 5 minutes dans T_{IV}

Sérum hypercholestérinémique :

T_{III} non hémolysé après 5 minutes = 2 gr. de cholestérine.

T_{II} non hémolysé après 5 minutes = 2 gr. 50.

T_I non hémolysé après 5 minutes = 3 gr. et plus,

Pour la recherche de la fragilité globulaire, les proportions seront les suivantes :

	TUBES		
	I	II	III
Eau salée à 7 p. 1000 . .	20 gouttes	40	5
Eau distillée	15	25	30
Sang.	1	1	1

Pour une fragilité globulaire normale, l'hémolyse doit commencer dans T_I et finir dans T_{III}.

Concurremment à cette série de recherches, nous avons noté, dans chaque cas, le nombre des hématies par mmc. de sang (méthode de Hayem), et leur valeur globulaire (Hémochromomètre de Hayem et Nachet).

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

I — Observation des hypercholestérolémiques

OBSERVATION 1

Pavillon Chatin, salle 1, n° 8. — R... G., 42 ans, marchand de journaux.

Ethylisme. — Bronchite chronique datant de 10 ans sans épisodes aigus, en rapport probablement avec une bacillose fibreuse. En août 1910 a eu lieu la première poussée aiguë. En janvier-février 1911, poussée de pseudo-rhumatisme infectieux polyarticulaire, accompagné d'érythème polymorphe. Retour apparent à la santé pendant un an. En janvier 1912, nouvelle atteinte de bacillose, mais *l'état général reste bon*, l'appétit est conservé, les digestions sont faciles.

Poids à l'entrée : 64 kil. Trois mois après : 68 kil.

La température se maintient autour de 38°.

Examen du sang :

Nombre des globules = 4.030.000.

Valeur globulaire = 1.

Fragilité globulaire :

1) Procédé de Vaquez, Hamburger et Ribierre :

L'hémolyse commencée à 36 + 34

— finie à 20 + 50

4 33

2) Procédé simplifié :

Hémolyse nulle dans T_I, complète dans T_{II}

La résistance globulaire est plus marquée que normalement, mais une fois l'hémolyse commencée, elle s'achève très vite.

Dosage de la cholestérine :

1) Procédé de Boidin et Flandin :

Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{complète dans } \left\{ \begin{array}{l} T_I \\ T_{II} \end{array} \right. \\ \text{nulle dans } T_{III} \end{array} \right. \left. \begin{array}{l} \text{après} \\ 5 \text{ minutes} \end{array} \right.$

2) Procédé simplifié :

Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{complète dans } \left\{ \begin{array}{l} T_I \\ T_{II} \end{array} \right. \\ \text{nulle dans } T_{III} \end{array} \right. \left. \begin{array}{l} \text{après} \\ 5 \text{ minutes} \end{array} \right.$

Le taux de la cholestérine est de plus de 2 gr. (par litre de sérum).

OBSERVATION 2

Pavillon Chatin, salle 4, n° 6. — B., J., 50 ans, manœuvre.

Bacillose ulcéro-caséuse. — Lésions broncho-pneumoniques bilatérales et très prédominantes à gauche. Nombreux bacilles dans les crachats.

Début en pleine santé apparente, en octobre 1911, par une hémopysie de faible abondance.

Etat général relativement conservé; amaigrissement peu marqué. Bon appétit. Digestions faciles.

0° entre 37°5 et 38°5.

On est surtout frappé de la discordance entre les signes physiques et les signes fonctionnels : l'auscultation donne l'impression d'une lésion tuberculeuse massive en pleine poussée aiguë, mais la conservation du bon état général, l'état de la courbe de température ne sont pas du tout en faveur de cette hypothèse.

Examen du sang :

N. glob. = 4.898.000.

Val. glob. = 0.57.

Fragilité glob. :

- 1) Procédé V. H. R. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 39 + 31 \\ \text{finie à } 20 + 50 \end{array} \right.$
- 2) Procédé Widal-Abrami et Brulé $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 38 + 32 \\ \text{finie à } 20 + 50 \end{array} \right.$

La résistance globulaire est un peu inférieure à la normale.

Cholestérinémie :

- 1) Procédé de Boidin et Flandin :

Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } \left\{ \begin{array}{l} T_I \\ T_{II} \end{array} \right. \\ \text{nulle dans } T_{III} \text{ après } 5'. \end{array} \right.$

- 2) Procédé simplifié :

Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } \left\{ \begin{array}{l} T_I \\ T_{II} \end{array} \right. \\ \text{nulle dans } T_{III} \text{ après } 10'. \end{array} \right.$

Il y a plus de 2 gr. de cholestérine dans le sérum.

OBSERVATION 3

Pavillon Chatin, salle 4, n° 9. — C..., Z., 58 ans, cordonnier.

Bacillose ulcéro-caséuse à période de cavernes. — Laryngite ulcéreuse. Bacilles dans les crachats. Début par la laryngite il y a 4 mois 1/2 seulement. Pas de modifications de l'état général pendant 3 mois ; mais, actuellement, l'amaigrissement commence à se manifester et les forces diminuent.

°° irrégulière mais ne dépassant jamais 38°5.

Examen du sang :

N. glob. = 3.950.000. Vol. glob. = 0.70.

Fragilité glob. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 60 + 10 \\ \text{finie à } 30 + 40 \end{array} \right.$

Procédé W. A. B. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 65 + 15 \\ \text{finie à } 40 + 30 \end{array} \right.$

Procédé modifié : Hémolyse très rapide dans $T_{II} T_{III}$

La résistance des globules est considérablement diminuée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans	{	T _I
		nulle dans T _{III} après 5'		T _{II}
Procédé modifié : Hémolyse	{	immédiate dans	{	T _I
		nulle dans T _{III} après 5'		T _{II}
		nulle dans T _{IV} après 10'		

Le taux de la cholestérine est supérieur à la normale.

(Ce résultat, un peu surprenant au premier abord, s'explique si l'on se rappelle que le début de la maladie date de 4 mois 1/2 seulement; aussi, malgré la gravité de l'infection, l'organisme n'a pu encore épuiser toutes ses réserves de cholestérine. D'ailleurs le dosage de la cholestérine, répété deux mois après, a montré de l'hypocholestérinémie).

OBSERVATION 4

Pavillon Chatin, salle 1, n° 10. — M... D., 36 ans, ouvrier papetier.

Hémoptysies à l'âge de 14 ans. Depuis, la toux a toujours persisté et le malade dit avoir eu souvent des points de côté. Evolution lente, mais continue, sans trêve véritable. Actuellement, lésions très prédominantes à droite, début de ramollissement; à gauche, lésions plus discrètes à période de conglomération. Laryngite. Bacilles dans les crachats. Sueurs nocturnes. Dyspnée. Perte des forces peu marquée. Appétit conservé. *Pas de fièvre.* Poids stationnaire à 60 kil.

Examen du sang :

N. glob. 4.123.000

Val. glob. = 0.89

Fragilité globul :

Procédé H. V. R. : Hémolyse	{	commencée à 20	+	50
		finie à 16	+	54
Procédé W. A. B. : Hémolyse	{	commencée à 30	+	40
		finie à 17	+	53

Procédé modifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{partielle dans } T_{II} \\ \text{complète dans } T_{III} \end{array} \right.$

Résistance globulaire très légèrement augmentée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } \left\{ \begin{array}{l} T_I \\ T_{II} \end{array} \right. \\ \text{partielle dans } T_{III} \text{ après } 5' \end{array} \right.$

Procédé modifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \text{ } T_{II} \\ \text{partielle dans } T_{III} \text{ après } 5' \\ \text{totale dans } T_{III} \left\{ \begin{array}{l} \text{après } 10' \\ \text{partielle dans } T_{IV} \end{array} \right. \end{array} \right.$

Le taux de la cholestérine est très légèrement supérieur à la normale.

OBSERVATION 5

Pavillon Chatin, salle 1, n° 14. — R... C., 52 ans, tailleur.

Emphysème, bacillose fibreuse, éthylisme. — A 26 ans, poussée grave de rhumatisme articulaire aigu. Début ancien remontant à une dizaine d'années. Abondante hémoptysie en mars 1910.

Etat général absolument conservé.

Pas d'amaigrissement. Pas de fièvre.

Examen du sang :

N. glob. = 4.260.000.

Val. glob. = 1.

Fragilité glob. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 44 + 26 \\ \text{finie à } 49 + 54 \end{array} \right.$

Procédé simplifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{nulle dans } T_I \\ \text{totale dans } T_{II} \end{array} \right.$

Résistance globulaire normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \text{ } T_{II} \\ \text{nulle dans } T_{III} \text{ après } 5' \end{array} \right.$

Procédé modifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \\ \text{après 5 dans } T_{II} \\ \text{nulle dans } T_{III} \end{array} \right.$

Le taux de la cholestérine est augmenté.

Le dosage exact donne en effet 2 gr. 10 par litre.

OBSERVATION 6

Pavillon Chatin, salle 1, n° 16. — P... E., 48 ans, manœuvre.

Bacilliose ulcéro-caséuse aiguë à période cavitaire. Début il y a six mois seulement. — Evolution assez rapide avec dyspnée, sueurs nocturnes, amaigrissement. Syndrome toxi-infectieux très marqué. Signes stéthoscopiques intenses : à droite, signes cavitaires ; à gauche, début de ramollissement au sommet. Appétit moyen, bonnes digestions.

Expectoration abondante, anthracosique, contenant du B. K.
0° variant entre 38° et 39°.

Examen du sang :

N. glob. 3.658.000.

Val. glob. = 0.65.

Fragilité globulaire :

Procédé H. V. R. $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 32 + 38 \\ \text{finie à } 22 + 48 \end{array} \right.$

Procédé simplifié $\left\{ \begin{array}{l} \text{nulle dans } T_I \\ \text{complète dans } T_{II} \end{array} \right.$

L'hémolyse commence plus tard que normalement, mais une fois commencée elle se termine très vite.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \text{ } T_{II} \\ \text{nulle dans } T_{III} \text{ après } 5' \end{array} \right.$

Procédé simplifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \\ \text{complète dans } T_{II} \\ \text{nulle dans } T_{III} \end{array} \right\} \text{ après } 5'$

Le sérum est hypercholestérinémique.

OBSERVATION 7

Pavillon Chatin, salle 2, n° 1. — R... J., 21 ans, cordonnier.

Début brusque sans prodromes en août 1910. *Bacillose caséuse*. Infiltration des deux sommets, début de congglomération à gauche. B. K. dans les crachats.

Bon état général.

Quelques mois après, le malade n'ayant pas quitté l'hôpital, on constate un changement très net dans l'intensité et l'étendue des signes stéthoscopiques. Au sommet gauche, où les signes étaient maxima à l'entrée, il n'y a plus de bruits adventices, mais seulement de la respiration soufflante.

En somme, amélioration évidente.

Examen du sang :

N. glob. = 3.844.000

Val. glob. = 0.85

Fragilité glob. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse { commencée à 26 + 44
finie à 8 + 62

Procédé simplifié : Hémolyse { nulle dans T_I
incomplète dans T_{II} T_{III}

La résistance du globule est plus grande que normalement.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
incomplète dans T_{III} { après 5'.
incomplète dans T_{IV}

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
incomplète dans T_{III} après 5'.

Le taux de la cholestérine est légèrement supérieur à la normale.

OBSERVATION 8

Pavillon Chatin, salle 2, n° 3. — D... F., 39 ans, palissonneur.

Ethylisme modéré. *Induration des deux sommets.* — Conglomération sous-jacente dans les régions postérieures avec signes de caséification et de ramollissement à peine commencés.

Emphysème des régions antérieures. Début apparent il y a deux ans. — Marche lente, apyrétique, sans réactions, sauf, cependant, deux hémoptysies. Cessation du travail quelques jours seulement avant l'entrée. Foie un peu gros. Ostéite de la 8^e côte droite. Absès froid de l'aîne (probablement ganglionnaire).

Etat général conservé. Pas de température.

Poids stationnaire à 57 kil.

Examen du sang :

N. glob. = 4.464.000

Val. glob. = 0.75

Fragilité globul :

Procédé V. H. R. : Hémolyse { commencée à 30 + 40
finie à 15 + 55

Procédé simplifié : Hémolyse { nulle dans T_I
totale dans T_{II}

La résistance des globules est inférieure à la normale, mais l'hémolyse débute plus tard que normalement.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
nulle dans T_{III} après 5'

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
nulle dans T_{III} après 5'

Le sérum est hype cholestérinémique.

OBSERVATION 9

Pavillon Chatin, salle 2, n° 4. — T... A., 44 ans, gantier.

Bacillose à forme bronchitique. — Signes prédominants à gauche.

Début en 1910; évolution entrecoupée de trêves. Le malade a déjà fait plusieurs séjours au pavillon Chatin. A son dernier séjour, on constate l'existence d'une caverne au sommet gauche. L'expectoration contient du B. K. L'état général est relativement bon. La température ne dépasse jamais 37°5. Le poids se maintient autour de 70 kil.

Examen du sang :

N. glob. = 3,720.000

Val. glob. = 4.2

Fragilité globul :

Procédé H. V. R. : Hémo lyse { commencée à 48 + 22
finie à 24 + 46

Procédé simplifié : Hémo lyse { commencée à T_I
terminée à T_{II}

La fragilité globulaire est plus grande que normalement.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémo lyse { immédiate dans T_I T_{II}
non faite dans T_{III} après 5'

Procédé simplifié : Hémo lyse { immédiate dans T_I T_{II}
nulle dans T_{III} après 10'

Sérum hypercholestérinémique.

(Le dosage donne plus de 2 gr. par litre.)

OBSERVATION 10

Pavillon Chatin, salle 2, n° 11.—J...J.-M., 26 ans, imprimeur.

Saturnisme probable. *Bacillose chronique*. Lésions fibro-caséuses des deux sommets. Le processus fibreux paraît en prédominance.

Syndrome douloureux gastralgique survenant par crises, loin des repas et sans vomissements. A son entrée, en juillet 1911, le malade est très amaigri (48 kil.). Mais les lésions pulmonaires constatées ne rendent pas compte de cette perte de poids; il faut incriminer, en grande partie, les troubles gastriques qui parais-

sont actuellement au premier plan et font de l'histoire pathologique actuelle de ce malade plutôt l'histoire d'un gastrique que celle d'un pulmonaire. Les troubles dyspeptiques sont continus. Le sujet digère lentement, péniblement; les crises douloureuses, qui sont fréquentes, ne sont suivies ni de vomissements, ni d'éruclations; elles sont caractérisées par des sensations de bouillonnement et de tension particulièrement douloureuses dans l'hypocondre gauche. En outre, le sujet présente des stigmates de névropathie. Au moment où on examine le sang du malade, l'état digestif s'est amélioré, notamment au point de vue douleur. Le poids est monté à 54 kil. Il n'y a pas de température. Quant aux signes stéthoscopiques, ils paraissent stationnaires.

Examen du sang :

N. glob. = 2.860.000.

Val. glob. = 0,83.

Fragilité glob. :

Procédé H. R. V. : Hémolyse { commencée à 48 + 22
finie à 22 + 48

Procédé simplifié : Hémolyse { commence dans T_I
complète dans T_{II}

Résistance globulaire diminuée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
non faite dans T_{III} après 5'

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
nulle dans T_{III} après 5'

Le sérum est hypercholestérinémique.

OBSERVATION 11

Pavillon Chatin, salle 2, n° 15. — C... du T., 47 ans, mécanicien.

Bacillose fibreuse. Début à 19 ans. Evolution lente, froide, entrecoupée de quelques poussées aiguës avec hémoptysies.

Antécédents personnels très chargés : choléra, dysenterie, paludisme, pleurésie purulente.

Début de l'affection pulmonaire par une hémoptysie à l'âge de 19 ans ; depuis, cet accident s'est plusieurs fois reproduit. A l'auscultation, les signes sont minimes : uniquement localisées au sommet gauche, les lésions consistent en quelques craquements très discrets et peu confluent. L'emphysème est de beaucoup plus important, et c'est de lui que la dyspnée observée est fonction.

L'état général est très satisfaisant.

L'expectoration est hémoptoïque et peu purulente ; pas de B. K. ; pas de fièvre. Poids à l'entrée, 71 kil. ; deux mois après, 73 kil.

Examen du sang :

N. glob. = 4.650.000.

Val. glob. = 1.

Fragilité glob. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse	{	commencée à 22 + 48
		finie à 42 + 58
Procédé W. A. B. : Hémolyse	{	commencée à 28 + 42
		finie à 43 + 57
Procédé simplifié : Hémolyse	{	nulle dans T _I
		partielle dans T _{II}
		complète dans T _{III}

L'hémolyse commence plus tard que normalement, mais s'achève au même moment que pour les globules normaux.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		non faite dans T _{III} après 5'
Procédé simplifié : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		nulle dans T _{III} après 5'

Il y au moins 2 gr. de cholestérine dans le sérum (donc hypercholestérinémie).

II — Observations où la Cholestérinémie est normale

OBSERVATION 12

Pavillon Chatin, salle 2, n° 7. — B... A., 33 ans, charpentier.

Ethylisme certain depuis 18 ans. Pleurésie gauche à 12 ans. Longue période de bonne santé jusqu'à 29 ans.

A cette époque, début des signes pulmonaires d'abord épisodiques, puis continus depuis 2 ans. Aggravation et cessation du travail depuis un an.

Tuberculose ulcéreuse commune avec ramollissement aux deux sommets. Etat stationnaire depuis l'entrée, avec légère tendance à l'augmentation de poids. Pas de fièvre.

Examen du sang :

N. glob. = 3.256.000

Val. glob. = 0.90

Fragilité globul. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse	{	commencée à 40 + 30
		finie à 40 + 60
Procédé simplifié : Hémolyse	{	commencée dans T _I
		partielle dans T _{II}
		complète dans T _{III}

La résistance des globules est normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		partielle dans T _{III} T _{IV} après 5'
		nulle dans T _V
Procédé simplifié : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		commencée dans T _{III} après 5

Le taux de la cholestérine est sensiblement voisin de la normale.

OBSERVATION 13

Pavillon Chatin, salle 3, n° 10. — C..., Jeanne, 17 ans.

Début il y a un an. Surmenage. Hygiène défectueuse. Bacilliose fibro-caséuse prédominante à droite. Foyer de conglomération sous la clavicule gauche. Evolution subfébrile au début. Actuellement, amaigrissement, aggravation marquée.

Examen du sang :

N. glob. = 4.278.000

Val. glob. = 0.82

Fragilité globul. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse	{	commencée à 38 + 32
		finie à 12 + 58
Procédé W. A. B. : Hémolyse	{	commencée à 40 + 30
		finie à 15 + 55
Procédé simplifié : Hémolyse	{	nulle dans T _I T _{II}
		complète dans T _{III}

Résistance globulaire voisine de la normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		faite dans T _{III}
		nulle dans T _{IV}
		après 5'
Procédé simplifié : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		après 5' dans T _{III}

Le taux de la cholestérine est voisin de la normale.

III — Observations des hypocholestérinémiques

OBSERVATION 14

Pavillon Chatin, salle 3, n° 11. — B..., Madeleine, 19 ans, domestique.

Terrain anémique. Début apparent en septembre 1911; mais troubles menstruels et amaigrissement antérieurs.

Bacilliose ulcéro-caséuse à lésions symétriques. Pluie de râles humides et très confluent aux deux sommets. Submatité des deux bases.

Tachycardie. — Souffle vasculaire très net au niveau de la jugulaire droite (bruit de marée avec renforcement systolique). Grosse rate. Teinte pâle, cireuse des téguments. Muqueuses décolorées. Amaigrissement très marqué.

60 élevée avec oscillations. — Actuellement, aggravation des signes pulmonaires; les lésions ont évolué rapidement. La malade a eu une crise de tachycardie. Depuis quelques jours une phlébite s'est déclarée. L'évolution thermique a été celle d'un état aigu.

Examen du sang :

N. glob. = 2,500.000

Val. glob. = 0.60

Fragilité globul. Le sérum autolyse ses propres globules.

Procédé H. V. R. : Hémolyse { commencée à 58 + 12
finie à 25 + 45

Procédé W. A. B. : Hémolyse { commencée à 60 + 10
finie à 30 + 40

Procédé simplifié : Hémolyse { commencée dans T_I
terminée dans T_{II}

Résistance globulaire diminuée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
rapide dans T_{III}
complète dans T_{IV} après 5'

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
rapide dans T_{III}
complète dans T_{IV} après 5'

Le taux de la cholestérine est diminué.

(Nous ferons remarquer que dans le sang de cette malade la fibrine était en quantité exagérée et que son sang se coagulait très rapidement).

OBSERVATION 15

Pavillon Chatin, salle 1, n° 2. — A... L, 36 ans, cocher.

Ethy isme. — Il y a trois mois, début apparent des signes bacillaires, plutôt par état général que par signes stéthoscopiques. Laryngite. Nombreux B. K. dans les crachats.

Bacilliose ulcéro-caséuse. Lésions pneumoniques à droite sous-jacentes à une vaste zone de ramollissement du sommet. Lésions moins étendues et moins ramollies au sommet gauche. Fièvre hectique. Amaigrissement. Décès.

Autopsie. Caverne au sommet droit. Fonte caséuse du sommet gauche. Broncho-pneumonie dans les régions inférieures. Adhérences pleurales multiples.

Examen du sang :

N. glob. = 4.216.000

Val. glob. = 0.60

Fragilité globul. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse	{	commencée à 42	+	28
		finie à 14	+	56
Procédé W. A. B. : Hémolyse	{	commencée à 48	+	27
		finie à 14	+	56
Procédé simplifié : Hémolyse	{	commencée dans T _I		
		nette dans T _{II}		
		terminée dans T _{III}		

Fragilité globulaire normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}		
		partielle dans T _{III} après 4'		
		complète après 5' dans	{	T _{III}
Procédé simplifié : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}		T _{IV}
		partielle dans T _{III}		T _V
		après 5' dans T _{IV}		

Le taux de la cholestérine est inférieur à la normale.

(Le dosage a donné 0.85 par litre de sérum).

OBSERVATION 16

Pavillon Chatin, salle 1, n° 15. — G... V., 20 ans, cultivateur.

Début il y a un mois sans antécédents personnels; pas de stigmates de bacillose dans l'enfance.

Bacillose caséreuse aiguë. Etat typhique. Répartition bilatérale des lésions avec prédominance à droite. Conglomération caséreuse. Solidification de la moitié inférieure du poumon droit. Gros foie. Entérite bacillaire. Péritonite bacillaire terminale.

En somme : processus aigu et rapide, avec *modifications intenses de l'état général.*

Autopsie. — Lésions caséuses bilatérales aux poumons. Gâteaux énormes de péritonite ulcéro-caséuse.

Examen du sang :

N. glob. = 3.906.000

Val. glob. = 0.65

Fragilité globul.:

Procédé V. H. R. : Hémolyse	{	commencée à 30 + 40
		finie à 12 + 58
Procédé W. A. B. : Hémolyse	{	commencée à 31 + 39
		finie à 41 + 59
Procédé simplifié : Hémolyse	{	commencée dans T _I
		finie dans T _{III}

Résistance globul. un peu augmentée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans { T _I T _{II} T _{III} T _{IV}
		partielle après 5' dans T _V
Procédé simplifié : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II} T _{III}
		partielle après 5' dans T _{IV}

Le taux de la cholestérine est très inférieur à la normale.

(Dosage exact = 0.70 cg.).

OBSERVATION 17

Pavillon Chatin, salle 2, n° 5. — R... E., 55 ans, manœuvre.

Léger éthylisme. Bacilliose caséuse à évolution lente dont le début semble remonter à l'âge de 43 ans. Episode aigu en ce moment. Syndrome toxi-infectieux peu marqué. Répartition bilatérale et sensiblement symétrique des lésions. B. K. dans les crachats.

0° ne dépassant pas 38°.

Amaigrissement peu rapide mais continu depuis deux ans.

Examen du sang :

N. glob. = 2.790.000

Val. glob. = 0,79

Fragilité glob. (sérum autolysant ses propres globules) :

Procédé V. H. R. : Hémolyse { commencée à 38 + 32
finie à 22 + 48

Procédé W. A. B. : Hémolyse { commencée à 44 + 26
finie à 28 + 42

Procédé simplifié : Hémolyse { nulle dans T_I
complète dans T_{II}

Résistance globul. diminuée

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II} T_{III}
incomplète après 5' dans T_{IV}

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
complète après 5' dans T_{III}

Le taux de la cholestérine semble un peu diminué.

OBSERVATION 18

Pavillon Chatin, salle 2, n° 14. — R... P., 43 ans, tailleur de pierres.

Grand éthylisme. — Pleurésie gauche il y a cinq ans. Actuellement, conglomération caséuse et début de ramollissement

occupant la moitié supérieure du poumon gauche. Augmentation du Traube; diminution du mouvement d'éventail des dernières côtes. Hémithorax, 0.41 à gauche, 0.43 à droite. Laryngite. Amaigrissement considérable au début (45 kil. en deux mois).

Evolution fébrile continuée.

Examen du sang :

N. glob. = 4.498.000

Val. glob. = 0.82

Fragilité globul.:

Procédé V. H. R. : Hémolyse { commencée à 40 + 30
finie à 18 + 52

Procédé W. A. B. : Hémolyse { commencée à 46 + 24
finie à 22 + 48

Procédé simplifié : Hémolyse { commencée dans T_I
partielle dans T_{II}
finie dans T_{III}

Fragilité globulaire augmentée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II} T_{III}
partielle dans T_{IV} { après 5'
nulle dans T_V

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II} T_{III}
nulle dans T_{IV} après 5'

Le taux de la cholestérine est inférieur à la normale.

OBSERVATION 49

L'avillon Chatin, salle 3, n° 3. — B..., Marguerite, 49 ans, domestique.

Antécédents héréditaires chargés. Adénite cervicale. Début aigu il y a un an par un processus pneumonique. Marche ininterrompue depuis. Hémoptysie très abondante en février 1911. Actuellement, conglomération caséeuse à gauche. Intégrité relative du poumon droit. B. K. dans les crachats. Dyspepsie. Sueurs nocturnes. Amaigrissement énorme (de 62 à 45 kil.).

Evolution subfébrile. Jamais au dessus de 38° 5.

Examen du sang :

N. glob. = 4.526.000

Val. glob. = 0.92

<i>Fragilité glob. :</i>	{	commencée à 51 + 49
Procédé H. V. R. : Hémolyse		finie à 10 + 60
Procédé W. A. B. : Hémolyse	{	commencée à 24 + 46
		finie à 12 + 58
Procédé simplifié : Hémolyse	{	nulle dans T _I
		commencée dans T _{II}
		finie dans T _{III}

Résistance glob. à peu près normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		après 5' dans T _{III} T _{IV}
		après 5' partielle dans T _V
Procédé simplifié : Hémolyse	{	immédiate dans T _I T _{II}
		après 5' complète dans T _{III} T _{IV}

Le taux de la cholestérine est un peu inférieur à la normale.

OBSERVATION 20

Pavillon Chatin, salle 3, n° 5. — B..., Elise, 18 ans, vermicellière.

Hérédité maternelle similaire. Début récent; marche continue. Actuellement, *bacillose ulcéro-caséuse* à répartition bilatérale prédominant à droite où il y a du ramollissement et un début de caverne.

Evolution aiguë. — Syndrome toxi-infectieux très marqué. Tachychardie. Sueurs. Teint pâle et cireux. Epistaxis. Diarrhée. Somnolence. Fièvre élevée et irrégulière.

Hépatosplénomégalie. — Amaigrissement très marqué. Poids : 39 kil. 800.

Examen du sang :

N. glob. = 3.472.000

Val. glob. = 0.61

Fragilité glob. :

Procédé H. V. R. : Hémolyse { commencée à 37 + 33
finie à 45 + 55

Procédé simplifié : Hémolyse { commencée dans T_I
complète dans T_{III}

Résistance globulaire un peu diminuée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
complète ap. 5' dans T_{III} et T_{IV}

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II}
complète dans T_{IV} après 5'

Il y a hypocholestérinémie.

OBSERVATION 21

Pavillon Chatin, salle 3, n° 9. — B... Marie, 33 ans, ménagère.

Antécédents héréditaires similaires. Début il y a quatre ans à la suite d'une grossesse.

Bacillose ulcéro-caséuse à période cavitaire. — Signes cavitaires bilatéraux. *Cachexie.* Diarrhée très abondante. Pendant les premiers jours, les symptômes abdominaux prennent le pas sur les symptômes thoraciques. Six à sept selles diarrhéiques par jour. Coliques. Vomissements. Contracture des droits provoquée par la palpation.

Facies œdématisé; début d'algidité sans cyanose; conjonctives subictériques.

Evolution thermique aiguë. Amaigrissement extrême. Décès.

Examen du sang :

N. glob. = 3.720.000

Val. glob. = 0.48

Fragilité glob. :

Procédé W. A. B. : Hémolyse { commencée à 32 + 38
finie à 44 + 56

Procédé simplifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{nulle dans } T_I \\ \text{partielle dans } T_{II} \\ \text{complète dans } T_{III} \end{array} \right.$

Résistance glob. à peu près normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \ T_{II} \ T_{III} \\ \text{partielle dans } T_{IV} T_V \text{ après } 5' \end{array} \right.$

Procédé simplifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \ T_{II} \ T_{III} \\ \text{complète dans } T_{IV} \text{ après } 5' \end{array} \right.$

Le sérum est hypocholestérinémique.

OBSERVATION 22

Pavillon Chatin, salle 3, n° 42. — E... Esther, 20 ans.

Antécédents paternels (Mal de Pott).

Baculose caséuse commune. — Lésions bilatérales symétriques. Evolution lente mais continue depuis un an environ. Début probable à 14 ans. Actuellement, lésions symétriques ulcéro-caséuses réparties dans les 2/3 supérieurs de chaque poumon.

Evolution fébrile. *Mauvais état général.* Amaigrissement.

Examen du sang :

N. glob. = 3.131.000

Val. glob. = 0.87

Fragilité globulaire :

Procédé H. V. R. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée à } 28 + 42 \\ \text{finie à } 14 + 56 \end{array} \right.$

Procédé simplifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{commencée dans } T_I \\ \text{finie dans } T_{III} \end{array} \right.$

Résistance globulaire normale.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } \left\{ \begin{array}{l} T_I \ T_{II} \ T_{III} \\ T_{IV} \end{array} \right. \\ \text{commencée dans } T_V \text{ après } 5' \end{array} \right.$

Procédé simplifié : Hémolyse $\left\{ \begin{array}{l} \text{immédiate dans } T_I \ T_{II} \ T_{III} \\ \text{partielle dans } T_{IV} \text{ après } 10' \end{array} \right.$

Le sérum est hypocholestérinémique.

OBSERVATION 23

Pavillon Chatin, salle 3, n° 13. — G... M., 46 ans, ménagère.

Lésions ulcéro-caséuses bilatérales à période de ramollissement. Caverne du sommet droit.

Tumeur de l'hypocondre droit indépendante du foie. Urines troubles à l'émission et contenant de nombreux B. K. Polyurie. Tuberculose rénale probable. Amaigrissement très marqué. Poids actuel : 40 kil. Evolution thermique aiguë; fièvre hectique.

Examen du sang :

N. glob. = 4.278.000 Val. glob. : = 0.34

Polynucléose surtout. Quelques grands mono (9/100).

Diminution des lymphocytes. Pas d'eosinophilie.

Fragilité globul.

Procédé H. V. R. : Hémolyse { commencée à 31 + 39
finie à 20 + 50

Procédé simplifié : Hémolyse { nulle dans T_I
complète dans T_{II}

Résistance globulaire diminuée.

Cholestérinémie :

Procédé B. et F. : Hémolyse { immédiate dans { T_I T_{II}
T_{III} T_{IV}
incomplète dans T_V après 5'

Procédé simplifié : Hémolyse { immédiate dans T_I T_{II} T_{III}
partielle dans T_{IV} après 5'
complète dans T_{IV} après 10'

Il y a hypocholestérinémie (dosage exact = 0 gr. 50 cg. par litre.

OBSERVATION 24

Femme 39 ans.

Tuberculose ulcéro-caséuse qui a débuté il y a deux ans. Etat d'intoxication très marquée. Hypoazoturie. Pression au sphygmo = 14. Pouls à 124. Température élevée variant entre 38°2 le matin et 39°5 le soir. Diarrhée. Sueurs profuses la nuit. Anorexie. Amaigrissement très marqué.

N. glob. = 3.200.000

Val. glob. = 0.90

Résistance de l'hémoglobine diminuée de 20 %.

Résistance globulaire normale.

Cholestérinémie :

Hémolyse immédiate dans T_I T_{II} T_{III}. Donc *Hypocholestérinémie*.

Réaction de Klausner nette.

Réaction de filtration après précipitation par alcool absolu encore positive.

CHAPITRE III

Cholestérinémie chez les Tuberculeux

DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS

Si dans le cours d'une longue maladie comme la tuberculose, le taux de la cholestérine dans le sérum varie dans des limites assez étendues avec les phases de l'affection, on peut cependant dire d'une façon générale qu'il y a de l'hypercholestérinémie au début et, au contraire, de l'hypocholestérinémie dans les dernières périodes.

Nous allons examiner maintenant les divers facteurs qui influent d'une façon manifeste sur le taux de la cholestérine.

Tout d'abord, les diverses formes anatomo-pathologiques agissent d'une façon différente. La sclérose correspond plutôt à une proportion de cholestérine supérieure à la normale. Les formes très ramollies, au contraire, sont en rapport avec une diminution de cet élément.

L'évolution apyrétique de la maladie ou, au contraire, le caractère hectique de la fièvre, agissent dans le même sens.

Le poids ou l'amaigrissement du sujet présentent également un rapport certain avec la quantité de cholestérine contenue dans le sang.

Enfin, l'état des glandes à sécrétion interne est loin d'être indifférent. En particulier, les malades atteints d'insuffisance surrénale sont toujours des hypocholestérinémiques.

Mais il faut bien remarquer que les rapports des différents facteurs précités avec le taux de la cholestérine, quoique manifestes, ne sont pas cependant de toute première importance.

Au contraire, les modifications de l'état général sont en rapport constant, pour ainsi dire mathématique, avec les variations du taux de la cholestérine dans le sérum du sujet examiné : en se rapportant aux observations n^{os} 16, 18, 20, 21, 23 des hypocholestérinémiques, on voit qu'elles correspondent toujours à un état général précaire ; par contre, l'hypercholestérinémie (observations n^{os} 11, 9, 8, 7, 5, 1), est en rapport avec un état général assez satisfaisant.

On voit quelles déductions pratiques on pourra tirer de ces constatations.

Le diagnostic d'un début de bacilliose, souvent si délicat, si l'on n'envisage que les signes stéthoscopiques, trouvera dans le dosage de la cholestérine un renseignement précieux, souvent même décisif. Au cours de l'affection, une diminution rapide du taux de la cholestérine sera l'indice d'une aggravation excessive que l'on devra considérer comme presque toujours fatale.

Enfin, pour en terminer avec les déductions légitimes que l'on peut tirer de nos observations, nous tenons à

faire remarquer que chez quelques hypercholestérinémiques, les globules sanguins placés dans un sérum hypotonique résistent plus longtemps à l'action de l'osmonocivité, mais que la dialyse une fois commencée s'achève bien plus rapidement que dans les conditions habituelles.

Remarquons de plus que le début de l'hémolyse étant retardé, il n'y a pas cependant augmentation de la résistance globulaire (1).

I — Hypercholestérinémie

Nous savons que, dans la première période de la tuberculose, il y a ordinairement de l'hypercholestérinémie. Les conséquences physiologiques immédiates de ce fait sont :

1° L'augmentation de la résistance globulaire vis-à-vis des acides gras ;

2° La neutralisation partielle des toxines tuberculeuses ;

3° La précipitation d'éthers cholestériques dans les tissus qui subissent une sorte de cytolyse sous l'influence de la tuberculose.

Comme Sieber l'a montré (2), (*Hoppe Seyler's, Zeitsch, f. Physiol, Chem.* 1908), le poumon est le siège

(1) Ces observations concordent avec celles d'Oulmont et Boidin (ictère hémolytique in-*Presse médicale*, 19 juin 1912) qui remarquent qu'il n'y a pas parallélisme entre l'hypercholestérinémie et l'augmentation de la résistance globulaire.

(2) Sieber (*Hoppe Seyler's Zeitsch. f. Physiol. Chem.* 1908).

de processus intracellulaires consistant en la libération de l'acide gras des graisses.

L'augmentation de l'acidité pulmonaire est donc d'autant plus marquée que les graisses sont plus abondantes; or, comme nous l'avons vu, le taux de cette substance est très augmenté dans le poumon tuberculeux; la combinaison des acides gras avec la cholestérine y sera donc très active, et c'est ainsi qu'on aboutira à une cicatrisation indirecte du tissu malade.

Ce point de vue autoriserait donc l'emploi de la cholestérine dans la thérapeutique de la tuberculose.

Toutefois, il faut bien le dire, la cholestérine n'est pas tout dans la défense de l'organisme, et ce procédé de défense passive n'est qu'un pis aller qui ne saurait amener seul la guérison du malade déjà bacillémiq ue avant la localisation de la tuberculose.

L'élimination de la cholestérine par la bile étant augmentée chez les hypercholestérinémiques, la tension osmotique des graisses de l'intestin augmente également; il se pourrait donc que l'absorption des matières grasses soit, de ce fait, partiellement entravée; mais ce n'est là qu'une hypothèse qui pourrait cependant expliquer, en partie, l'anorexie pré-tuberculeuse.

Ce qui est certain, c'est qu'après l'administration de grandes quantités de lipochol, la quantité des graisses neutres trouvées dans les selles de nos malades augmente dans des proportions considérables: chez deux malades dont le tube digestif fonctionnait bien après un repas d'épreuve (composé de: pain blanc, 100 gr.; thé, 150 gr.; beurre, 50 gr.; lipochol Byla, six cuillérées à soupe; cachet de carmin, 0 gr. 25 cg.), plus d'un

tiers des graisses alimentaires ne furent pas utilisées et s'éliminèrent en grande partie sous forme de graisses neutres. Avant nous déjà, MM. A. Chauffard, Ch. Richet fils, A. Grigaut (1) (*Société de Biologie*, février 1911) ont montré que l'ingestion d'huile de foie de morue, loin d'accroître le taux de la cholestérine du sang, augmente encore l'hypocholestérinémie constatée ; tous les praticiens savent d'ailleurs combien souvent l'on constate de troubles digestifs à la suite d'ingestion prolongée d'huile de foie de morue.

Nous signalerons encore une autre conséquence de l'hypercholestérinémie chez les tuberculeux (2) :

Dans tous les cas où les cuti-réactions à la tuberculine sont nettement positives, on trouve un taux de la cholestérine au-dessus de la normale. Dans l'hypocholestérinémie, il se produit le fait contraire : les réactions sont négatives ou faibles. Il y a dans cette remarque une concordance évidente entre la gravité du pronostic qu'indique l'hypocholestérinémie et celle que montre (3) une cuti-réaction négative au cours d'une tuberculose cliniquement manifeste. Cette concordance se produit également chez l'enfant, où, avec un taux de cholestérine au-dessus de la normale, on constate (4) (Paixen et Teisser, *Paris-Médical*, 1900 : cuti-réaction

(1) A. Chauffard (*Société de Biologie*, février 1911).

(2) Chez les tuberculeux adultes : (En ce qui concerne les enfants et les vieillards, nos observations personnelles n'étant pas assez nombreuses, nous ne sommes pas autorisé à généraliser ce fait sans réserves).

(3) L. Bernard et Baron, Monographie sur la signification des réactions cutanées chez les tuberculeux.

(4) Paixen et Teisser (*Paris-Médical*, 1900 : cuti-réaction chez l'enfant).

chez l'enfant), des réactions cutanées positives nombreuses.

Stern, Bar et Devraigne ont fait les mêmes constatations chez les femmes enceintes et accouchées.

Comme le disait très justement Chauffard (1) (*Semaine Médicale*, 6 décembre 1911), la clinique ne saurait considérer ces faits comme négligeables et, pour nous, il n'est pas douteux qu'il y a, dans la tuberculose, des rapports directs entre l'évolution de la cholestérinémie et l'ensemble des réactions humérales d'origine infectueuse.

II — Hypocholestérinémie

Outre l'anémie des tuberculeux et la faiblesse de leurs réactions cutanées, l'hypocholestérinémie entraîne la rareté de la lithiasie biliaire chez les tuberculeux chroniques et cause, pour une part tout au moins, les sueurs profuses de la dernière période.

1° Nous n'avons pu relever un seul cas de lithiasie biliaire dans les nombreuses autopsies faites dans le service de M. le Dr Traversier (service des tuberculeux).

L'élimination moindre de cholestérine par la bile, chez le tuberculeux, explique ce fait, quelle que soit la théorie (2) adoptée pour la précipitation de la cholestérine dans la bile.

(1) Chauffard (*Semaine-Médicale*, 6 décembre 1911),

(2) *Théorie de Kræmer*, précipitation par le bactérium coli. *Théorie de Naunyn*, par la concentration de la bile. *Th. de Backmeister*, par les bacilles avec sécrétion exagérée de mucus riche en sels calcaires provenant de la muqueuse cystique irritée et formation de savons cholestérino-calcaires. *Th. d'Aschoff et Goldmam*, précipitation par les acides organiques provenant de la décomposition de l'albumine colloïdale des cellules épithéliales détachées de la muqueuse des voies biliaires.

2° Iscovesco a montré que si la tension superficielle du sang s'abaisse, une sudation compensatrice se manifeste aussitôt. Or, chez les tuberculeux hypocholestérinémiques, le point cryoscopique du sérum est toujours inférieur à la normale (— 0,56) et le rapport $\frac{\delta}{\mu}$ est toujours petit (δ = point de congélation du sérum, μ = taux du sérum en NaCl : formule de Kovacz, in Koranyi Zeitschr. f. Klin-Médec. vol. XXXIV). S'il est vrai, comme l'affirme Iscovesco (S. de Biologie, 10 et 17 septembre 1910) que la cholestérine augmente la tension superficielle dans de fortes proportions, on conçoit que l'hypocholestérinémie puisse être l'un des facteurs à considérer dans les sudations exagérées du phtisique. Nous ne prétendons pas cependant lui donner le premier rôle ; elle aurait surtout une action favorisante : l'excitation du centre de la sudation par anoxhémie (due à la fatigue du centre respiratoire), l'excitation des nerfs sudoripares par le sang veineux, l'élévation de la température, l'intoxication digestive agiraient alors plus facilement pour mettre en action le processus sudatif.

III — Anémie et résistance globulaire chez les Tuberculeux

Nous ne croyons pas devoir nous arrêter longtemps sur l'anémie de presque tous nos tuberculeux ni sur la diminution constante et générale de leur valeur globulaire (voir à ce sujet Richard : *Province Médicale*, 1908, p. 205).

(1) Richard : *Province Médicale*, 1908, p. 205.

Il ne nous semble pas qu'il y ait un rapport direct entre l'étendue des lésions et le degré de cette anémie. Celle-ci influencerait plutôt sur l'évolution de la maladie. A considérer les observations de nos malades, on peut cependant dire que l'anémie prédomine chez les tuberculeux quand la nutrition est mauvaise (obs. n° 14) et qu'au contraire ceux qui présentent un bon état général ont un nombre de globules rouges voisin de la normale.

Il n'y a pas non plus de rapport direct entre les troubles de l'hématopoïèse et le taux de la cholestérine dans le sang. Cette dernière constatation est d'autant plus intéressante que certains auteurs ont voulu faire de la cholestérine un antihémolytique et un reconstituant des globules dans les anémies pernicieuses.

Beaucoup d'auteurs ont cherché la résistance des hématies.

Pour Chanel, Marigliano, Chakliarewitch, elle est augmentée ; pour Baumkottz et Langelle, elle est diminuée ; pour Cade, Morel et Roubier (*Association française pour l'avancement des sciences*, 1908), elle est variable avec le moment de l'observation et avec une multitude de facteurs étrangers. Pour l'instant, qu'il nous suffise donc de faire remarquer que la résistance globulaire vis-à-vis d'un sérum salé hypotonique est absolument distincte de la résistance globulaire vis-à-vis des corps gras, des savons et des hémolysines en général. Si l'on cherche le moment où l'hémolyse se produit sous l'influence de la saponine pour des hématies de

(1) Cade, Morel et Roubier, *Association française pour l'avancement des sciences*, 1908.

résistance égale vis-à-vis d'un sérum hypotonique, on est surpris de constater une différence considérable entre les sangs examinés.

D'autre part, les recherches faites sur les globules de nos tuberculeux dans des solutions de saponine (1/100 1/500 1/1000) et dans des sérums hypotoniques (Liquueur de Gaucher : Sulfate de soude, 1 gr., Eau, 4 gr., à laquelle on ajoute de l'eau distillée dans la proportion de 40 à 80 gr.) confirment celles de Ch. M'Neil où l'on a une divergence de la résistance des mêmes globules à la saponine et à une solution salée hypotonique (1) (*Journal of Path-and Bacteriol.*, vol. xv, p. 56).

Il y a donc pour les globules rouges plusieurs formes de résistance à l'hémolyse. Ceci tient au mode d'action du corps hémolysant.

a) Pour l'hémoglobine, cette résistance est d'ordre chimique : action du ferricyanure de potassium (Jüderholm), du chlorate de potasse (Marchand), de l'acide carbonique (Dermig), qui, même en présence d'une grande quantité d'eau, la dédoublent en *hémoglobine réduite*, puis en *hématine* (2) et en une substance albuminoïde voisine de la *globuline*.

b) Quand l'hémoglobine se trouve en présence d'un *sérum salin hypotonique*, sa résistance tient au degré de concentration des sels contenus dans la cellule et à des phénomènes de dialyse.

(1) *Journal of Path-and Bacteriol.* Vol. XV, p. 56.

(2) L'hématine alcaline sous l'influence des agents de réduction donne l'*Urobiline* (Hoppe Seyler, Nencki et Sieber). Le taux de l'urobiline est toujours plus grand que normalement chez les *tuberculeux* (Cazeneuve).

c) Vis-à-vis des *savons*, de la saponine, de la solanine, la résistance tient aux conditions de la paroi même de l'hématie. L'hémolyse due à l'action des acides gras est analogue à celle due à l'action de l'éther, du chloroforme, du benzol, tous corps qui ont la propriété de dissoudre les graisses, les lipoides. On a montré que ces dernières substances prennent une part importante dans la constitution des zones cellulaires périphériques (1) (Overton : *Arbeit für Botanik*, 1900, xxxiv, p. 669. — Nathanson, Pringsheim. Voir également Ambard, *Semaine Médicale*, 21 Juillet 1908).

Le mode de résistance du globule est-il spécial pour l'hémolyse due à l'action des toxines d'origine microbienne, des poisons d'origine organique, des poisons d'origine végétale (agaricine, ricine), des venins (venins de cobra, de habu, d'abeille) ? Si l'on admet avec *Nogucki* que ces corps dédoublent par une probémolyse les graisses neutres avec lesquelles ils sont en contact pour libérer un acide gras hémolytique, ce mode de résistance globulaire rentrerait dans le précédent.

Quoi qu'il en soit, on voit combien est complexe le problème de la pathogénie de l'anémie tuberculeuse.

La solution ne se limite pas simplement à l'action des hémolysines dues au bacille tuberculeux.

Dans les troubles organiques de la bacillose, il est d'autres données qui peuvent expliquer l'anémie et la fragilité globulaire. Tels sont par exemple : l'augmentation de l'acide carbonique, la déminéralisation organi-

(1) Overton : *Arbeit für Botanik*, 1900, XXXIV, p. 669. — Nathanson, Pringsheim. Voir également Ambard, *Semaine Médicale*, 21 juillet 1908).

que, la diminution de l'albumine et de la chaux du sérum, le transport de lipoides par le sérum, l'action des toxines sur les organes hématopoïétiques ou sur la rate, la présence d'autolysines se trouvant soit à l'état libre dans le sérum, soit déjà fixées sur les hématies.

Bref, il n'y a pas *une anémie tuberculeuse*, mais *des anémies tuberculeuses* différentes par leurs causes, leur pathogénie, leurs symptômes, et peut-être pourrait-on les définir par la présence dans le sérum d'isolysines, d'autolysines, d'hémolysines, par la réaction myeloïde des organes hématopoïétiques (augmentation du nombre des globules blancs, formule leucocytaire, hématies nucléés, analyse du plasma sanguin.)

Nous n'avons d'ailleurs, dans cette étude, qu'effleuré ce sujet en montrant la présence de ces facteurs chez nos malades : autolysines et isolysines chez plusieurs d'entre eux, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la fragilité globulaire vis-à-vis d'un sérum hypotonique dans presque toutes nos observations.

Nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations sur ce point intéressant, préférant nous en tenir à l'analyse d'un élément constant du sérum, la cholestérine, sur laquelle l'attention médicale a été attirée depuis quelques années seulement.

CHAPITRE IV

La Cholestérine en thérapeutique

Après les travaux de Morgenroth et Reicher, on a préconisé la cholestérine dans l'anémie et plus particulièrement dans l'anémie pernicieuse ; après ceux de Gérard et Lemoine (1), on s'en est servi dans la tuberculose. Kemperer (2) a donné les conclusions d'expériences faites à l'hôpital Moabit de Berlin. Chez les anémiques présentant une diminution du nombre des globules rouges, avec augmentation de l'index hémoglobinique, la cholestérine eut des effets favorables.

A la suite de la communication de Kemperer, Iscovesco communiquait, le 16 décembre, à la Société de Berlin, les faits suivants :

« J'ai communiqué à la Société de Biologie, le
« 6 mars 1908, le résultat obtenu sur une trentaine
« de malades auxquels j'ai administré 1 à 2 gr. de
« cholestérine par jour. J'ai employé la cholestérine
« dans un cas de purpura rhumatoïde chez une jeune
« femme qui avait 3,300,000 globules rouges. Sans

Gérard et Lemoine, *Congrès de Médecine*, 1907.

Kemperer, Berlin, *Klin. Wochens*, 28 octobre 1908.

« la soumettre à aucun autre traitement, l'adminis-
« tration de ce médicament, prolongée pendant un
« mois, a donné une augmentation des globules
« rouges, dont le nombre monta à 4,100,000. Dans
« quatre cas de chlorose, j'ai obtenu deux fois amé-
« lioration et deux fois guérison. Dans huit cas de
« tuberculose pulmonaire, j'ai obtenu très rapidement
« une amélioration de l'état général, les malades ont
« paru améliorés; ils ont gagné en poids, mais les
« phénomènes locaux pulmonaires, c'est-à-dire *tous*
« *les signes objectifs, sont restés sans modification.*
« Dans tous les autres cas, environ 17, j'ai observé
« l'amélioration ».

Nous tenons à faire remarquer, avant d'aller plus loin, que Iscovesco n'a fait aucune numération globulaire chez ses tuberculeux et qu'au point de vue thérapeutique, dire que l'état général d'un tuberculeux s'est amélioré, sans aucune modification des lésions, cela revient à affirmer le rôle tout à fait secondaire de la cholestérine. Fronty dans sa thèse, sous l'inspiration de M. le Professeur Roger, est sceptique sur l'efficacité de la cholestérine. Nous devons signaler aussi les travaux de Valentin et de Labarrière sur l'utilité de la cholestérine dans les laryngites tuberculeuses, ceux de Berchon au sujet du traitement des adénites tuberculeuses du cou, ceux du Docteur Justica d'Ypres sur l'entérite tuberculeuse.

Comme nous voulons parler surtout de l'emploi de la cholestérine dans la tuberculose, nous passons sous silence le nom d'auteurs qui l'ont employée dans

le tétanos et dans d'autres maladies infectieuses ; d'ailleurs, l'accord est loin d'être fait à ce sujet.

En thérapeutique, les expériences nombreuses et répétées dans des conditions différentes peuvent seules donner des résultats franchement acceptables. Qu'il nous soit donc permis d'ajouter les nôtres à celles de nos prédécesseurs et de nous en tenir à un scepticisme de bon aloi vis-à-vis des résultats peu probants que nous ont donnés la cholestérine et la paratoxine.

Pour la cholestérine, les doses journalières n'ont jamais été inférieures à 1 gr. 20 par jour (4 cuillerées à soupe de lypochol Byla ou 6 pilules de cholestérine pure à 0,20 cgr.) ; pour la paratoxine, nous avons scrupuleusement suivi les indications de M. le professeur Lemoine.

Sans vouloir entrer dans le détail des observations suivies pour la plupart pendant plus de six mois, nous ferons remarquer que nous n'avons pas eu une seule guérison de laryngite (sur 6 cas), et les améliorations passagères n'ont pas été assez nettes pour faire admettre l'influence de l'injection intra-laryngée sur la lésion. Sur 22 cas de tuberculose à la 1^{re} ou la 2^e période, nous n'avons eu d'améliorations franches que du jour où on a associé au traitement les moyens diététiques ordinaires (vie au grand air, repos, alimentation rationnelle).

Dans certains cas, les résultats ont paru meilleurs en ajoutant l'administration de l'arsenic à celle de la cholestérine et le taux de la cholestérine du sang s'est élevé assez rapidement. Sur 30 cas de tuberculose pulmonaire au troisième degré, les phénomènes fonctionnels

ont été peu influencés, les signes physiques, malgré toute notre bonne volonté, n'ont pas rétrocedé, et la maladie a évolué fatalement, avec les rémissions passagères si communes dans cette affection, mais sans les réactions si extraordinaires que signale M. le Professeur Lemoine (disparition de la matité, disparition des râles humides après quelques mois de traitement, disparition des souffles bronchiques).

Jamais nous n'avons constaté d'hémoptysie ni d'élévation thermique importante imputable au traitement.

Dans le début de la tuberculose, il est certain que la cholestérine augmente le chiffre globulaire. Le poids du malade augmente également, l'état général s'améliore à la condition, nous le répétons, de ne pas compter sur la cholestérine seule pour obtenir ces modifications. De plus, quand on dépasse la dose de 2 gr. 50 par jour, il n'est pas rare de voir survenir chez le malade des troubles digestifs sérieux (vomissements, nausées, diarrhée) après quelques semaines de traitement et de constater un amaigrissement rapide du malade.

Les troubles digestifs cessent quand on interrompt la médication, mais l'amaigrissement continue quelque temps et l'état local des lésions s'aggrave toujours plus ou moins. Disons enfin, à propos des prétendues propriétés antibacillaires de la paratoxine, que nous n'avons vu disparaître ni les bacilles de Koch, ni les micro-organismes des infections secondaires. Sauf pour quelques cas (cinq) de sclérose pulmonaire où la cholestérine a hâté la cicatrisation d'un poumon devenu emphysémateux, nous résumerons notre opinion sur l'effet de la cholestérine en disant : Utile dans la

première et la deuxième période quand elle ne produit pas une moindre absorption des graisses alimentaires et qu'elle n'amène pas de troubles digestifs sérieux ; plus efficace, pour augmenter le taux cholestérinémique sanguin, sous forme de lypocol que sous forme de paratoxine, la cholestérine reste malgré tout un instrument d'ordre secondaire dans la lutte contre la tuberculose. On ne saurait compter sur elle seule pour entraver l'évolution de l'affection.

CONCLUSIONS

1° Les variations du taux de la cholestérine dans le sérum d'un tuberculeux sont en rapport direct et très exact avec les modifications de l'état général du sujet ;

L'hypercholestérinémie correspond à un état général satisfaisant, l'hypocholestérinémie à un état général précaire ;

2° Le taux de la cholestérine est également fonction de la marche de la température ;

L'apyrexie concorde avec un taux augmenté ou normal ;

La fièvre hectique, au contraire, correspond toujours à de l'hypocholestérinémie ;

3° La cholestérinémie dans le sang des tuberculeux constitue une indication précieuse au sujet du fonctionnement des glandes à sécrétion interne et en particulier des surrénales ;

Hypercholestérinémie est synonyme d'hyperfonctionnement salulaire de ces glandes ; hypocholestérinémie, au contraire, signifie déchéance de ces éléments ;

4° La cholestérine semble être l'un des facteurs de la défense de l'organisme contre l'infection bacillaire ;

mais son rôle a été exagéré et il ne faut pas lui attribuer une influence exclusive dans les processus de guérison ;

5° Dans la thérapeutique de la bacilllose, la cholestérine, bien qu'utile, ne constitue qu'un médicament de second ordre.

VU :

Le Président de la Thèse,

P. COURMONT.

VU :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 31 octobre 1913.

LE RECTEUR,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. HUGOUNENQ.

BIBLIOGRAPHIE

- AMBARD. — *Semaine Médicale*, 21 juillet 1908. Les lipoides.
- ABDERHALDEN et LE COUNT. — *Zeitsch. f. exp. Path. un. Therapeut.*, t. II, p. 199, 1906 ; *Zeitsch. f. Phys. Chim.*, Strasburg, 1908.
- BACKMEISTER. — *Munick. Klin. Wochens.*, février 1908.
- BANG et FORSMANN. — Cholestérine du stroma globulaire. *Beitr. f. Chem. Phys. und Path.*, 1907.
- BERNARD et BIGARD. — *Journ. de Physiol. et Pathol. générale*, 1906 ; *Presse Médicale*, 1912, 1913.
- BERNARD et BARON. — Signification des réactions cutanées chez les tuberculeux.
- BESREDKA. — Les antihémolysines naturelles. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 785.
- BOIDIN et FLANDIN. — Dosage de la cholestérine par la saponine, C. R. Soc. de Biologie, 1911, II, p. 402 ; 6 janvier 1912.
- BORDET. — Les sérums hémolytiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 257.
- BROTHIER. — Toxicité des savons de soude. Th. de Paris, 1909.
- CADE, MOREL et ROUBIER. — Résistance des globules dans la tuberculose. Assoc. franç. pour l'avancement des sciences, 1908.
- CALMETTE. — Action hémolytique du venin de cobra, 1908.
- CALMETTE, MASSON et BRETON. — C. R. Acad. des Sciences, 30 mars 1908.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Anémie tuberculeuse. Soc. de Biologie, 2 mars 1912.
- CARTA MULAS. — *Reforma Medica*, 1905, p. 533,

- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et A. GRIGAUT. — Evolution de la cholestérine chez les typhiques. *Soc. Biol.*, 14 janvier 1911.
- Taux de la cholestérine chez les hépatiques. *Soc. Biol.*, 7 janvier 1911.
- Taux de la cholestérine dans les cardiopathies et les néphrites chroniques. *Soc. Biol.*, 21 janvier 1911.
- Evolution de la cholestérine au cours de l'état gravidique et puerpéral. *Soc. Biol.*, 1^{er} avril 1911; *L'Obstétrique*, mai 1911.
- De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les divers états pathologiques, *Soc. Biol.*, 6 juillet 1912.
- Fonction cholestérinogénique du corps jaune. *Soc. Biol.*, 16-17 février 1912; *L'Obstétrique*, mai 1912.
- CHAUFFARD, Ch. RICHEL et A. GRIGAUT. — Cholestérinémie dans la tuberculose pulmonaire. *Soc. Biol.*, 25 février 1911.
- CHAUFFARD. — *Revue de Médecine*, oct. 1911. Dépôts de cholestérine; leurs rapports avec la cholestérinémie.
- *Presse Médicale*, 1911, p. 782.
- *Semaine Médicale*, 6 déc. 1911. Evolution de la cholestérine au cours des infections aiguës.
- DAUTWITZ et LANDSTEINER. — Les lipoides du stroma. *Beitr. Hofmeist.*, vol. IX, p. 731, 1907.
- DUFOUR et GATÉ. — Anémie tuberculeuse. *Soc. de Biol.*, 24 février 1912.
- DURANTON. — Conditions de précipitation de la cholestérine. Th. de Paris, 1909.
- GRIGAUT (A.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 4 mai 1910; 18 novembre 1911; 10 juillet 1912; 8 juin 1912.
- Cholestérine et cholestérinémie. *Biologie Médicale*, mars 1913.
- GRIMBERT et LAUDAT. — *C. R. Soc. de Biol.*, 26 avril 1912; 11 novembre 1912. Dosage des lipoides dans le sérum sanguin.
- EHRlich. — *Bioch. Zeitsch.*, 2-52, 1906.
- EHRlich et SACHS. — Le venin de cobra. *Berlin. Klin. Wochens.*, 1901.
- FAYRE et ANDRÉ. — *Journal de Physiol. et Pathol. générale*, 1906, p. 819. L'assimilation des graisses.

- FLEXNER et NOGUCKI. — Propriétés hémolytiques. *Presse Médicale*, 1902, p. 549.
- FLINT. — *Americ. Journ. of Med. Sciences*, octobre 1862.
- FRASER et GARDNER, DORÉE et GARDNER, ELLIS et GARDNER. — Origines et destinées de la cholestérine dans l'organisme. *Proceeding of the Royal Society*, 1910, B. LXXXII, 557.
- FRONTY. — La cholestérine et son rôle antihémolytique. Thèse de Paris, 1909.
- GÉRARD et LEMOINE. — *Congrès de Médecine*, 1907; *Académie de Médecine*, novembre 1907; *Société Médicale des Hôpitaux*, avril 1912; *Soc. de Biol.*, février-avril 1912.
- HAUSMANN. — Cholestérine et éthers de la cholestérine. *Beitr. Hofmeisl.*, N. 6., p. 567, 1905.
- ISCOVESCO et FOUCAULT. — Action de la cholestérine sur les savons. *Soc. de Biol.*, 1908.
- ISCOVESCO. — Les lipoïdes du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, pp. 269-324, 404-548; 1912, pp. 920-985.
Presse Médicale, 18 juillet, 19 et 21 août 1908.
Rôle de la cholestérine dans le métabolisme des graisses. *Soc. Biol.*, 22 décembre 1911.
- ISHIACA. — Les poisons du habu. *Zeitsch. f. Exp. Path. und Therapeut.*, 1907, t. IV, p. 89.
- JOUSSET. — Les capsules surrénales. *Ac. des Sciences*, 20 mai 1912.
- KEMPERER. — *Berlin. Klin. Woch.*, 28 décembre 1908.
- KEMPERER et SHIPLILEWSKY. — Action de la cholestérine sur la toxine botanique. *Zeitsch. f. Hyg.*, 1898, p. 213.
- KLAUSNER. — *Congrès de Syphiligraphie*, Rome, 1902.
- KROUTOWSKY. — Autolyse des tissus. *Beitr. f. Exp. Path. und Therap.*, 1910.
- KLEIN. — Absorption de la cholestérine. *Bioch. Zeitsch.*, 1910, XXIX, 465.
- KUMAGAWO-SUTO. — Dosage de la cholestérine. *Bioch. Zeitsch.*, 1908, VIII, pp. 211-347.
- KUSUMOTO. — *Bioch. Zeitsch.*, 1908, XIII, p. 354.
- KYES et SACHS. — *Berl. Klin. Woch.*, 1902-1903.
- LANG. — Transformations des protéïdes cellulaires. *Beitr. f. Chem. Physio. und Path.*, 5, p. 231.
- LAMBLING. — *Précis de Biochimie*.

- LAROCHE et GRIGAULT. — Action de la cholestérine sur la toxine létanique. *Soc. Biol.*, 1911.
- LÉVY (M^{lle}) et ROBERT. — Recherches sur l'hémolyse. *Journal de Physiol. et Pathol. générale*, 1906, p. 979.
- LIEBERMANN. — *Soc. Biol.*, 7 mai 1910.
- LIEBERMANN-SZEKELY. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 72, p. 360 (Dosage).
- LANDSTEINER et EISLER. — *Wiener Klin. Woch.*, 1904, p. 676.
- LIFSCHÜTZ. — *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, 1907-1908, LIII, LVIII, LXIII, LIII (140), Dosage de la cholestérine.
- MAYER et SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur en lipoides des tissus. *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1913.
- MAURIAC (P.) et DEFRAYE. — Dosage de la cholestérine. *Soc. de Biol.*, 13 juillet 1912.
- MINZ. — Etude du venin de cobra. *Bioch. Zeitsch.*, vol. IX, p. 379.
- MORGENROTH. — *Berl. Klin. Woch.*, 1904, n° 44; 1905; 1907, p. 1200.
- MORGENROTH et KORSCHUN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1902. Etude sur les poisons hémolytiques.
- MULON (P.). — Fonction cholestérinogénique des glandes à sécrétion interne. *Soc. de Biol.*, 20 octobre 1906; 10 janvier 1912; août 1913;
- NATHANSON. — *Pringsheun Jahrb.*, XXXIX, p. 607. Les lipoides.
- NEIL (Ch. M.). — Résistance globulaire. *Journ. of Path. and Bacteriol.*, vol. XV, p. 56.
- NEUBAUER. — *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, 7.375.
- NOGUCKI. — Pouvoir antihémolytique de la cholestérine. *Centralbl. für Bacter.*, t. XXII, p. 377, 1902; *Stud. Rockefeller Instit.*, 1906, 5; *Journal of exp. Med.*, 1906; *Bioch. Zeitsch.*, VI, 1905, p. 349; IV, 1907, p. 185.
- OGATA. — Sur les substances bactériolytiques du sang. *Centralbl. f. Bacter.*, t. IX, p. 597, 1891.
- OULMONT et BODIN. — Ictère hémolytique. *Presse Méd.*, 19 juin 1912.
- OVERTON. — *Arb. f. Botanik*, XXXIV, p. 669. Les lipoides.
- PASCUCCI. — *Hofmeist. Beitr.*, VI, 1905, p. 549.
- PAIXEN et TEISSIER. — Réaction cuti-cutanée chez l'enfant. *Paris Médical*, 1900.
- PHISALIX. — Action antitoxique de la cholestérine. *C. R. Soc. Biol.*, 1897.

- PIBRAM. — *Bioch. Zeitsch.*, 1, 1906. La cholestérine.
- ROBIN. — *S. d'études scientif. sur la tuberculose*, 19 fév. 1907 ; *Bulletin Médical*, 15 fév. 1907 ; *Gaz. Médicale de Paris*, avril 1909. Résorption des graisses chez les tuberculeux.
- ROGER. — *Soc. de Biol.*, 27 avril 1912.
- RICHARD. — *Prov. Médicale*, 1908, p. 205. Anémie des tuerculeux.
- ROUSSY et LAROCHE. — Désintégration et résorption du tissu cérébral. *Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1912.
- RAMSON. — Pouvoir antihémolytique de la cholestérine. *Deutsch. Med. Woch.*, 1901, p. 194.
- SIEBER. — *Hopp-Seiler's Zeitsch. f. Phys.*, 1908.
- SISARY. — Sécrétion de l'adrénaline chez les tuberculeux. *Soc. de Biol.*, décembre 1908.
- SCHMINKE et FLURG. — Altération des hématies par l'intoxication chronique au moyen de l'acide oléique. *Arch. f. exp. Path. un. Pharmak.*, 1911.
- SALKOWSKI. — *Berl. Klin. Wochens.*, 190, n° 14.
- SACHS. — L'hémolyse.
- SWART. — Rôle de la cholestérine vis-à-vis des proferments cellulaires. *Bioch. Zeitsch.*, 1907, IV, p. 359.
- TROISIER (J.) et GRIGAUT (A.). — Contribution à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. Hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Presse Médicale*, 28 décembre 1912.
- VAQUEZ. — *Congrès de Médecine*, 1904.
- VAQUEZ et AUBERTIN. — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1904.
- WINDAUS. — *B. d. Deutsch. chem. gesellschaft.*, 1910, LXV, 110-117. Action de la cholestérine sur les saponines. *Ch. Ber.*, 1909 XLII; Dosage par la digitonine. *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, 1910, 65-110-117.
- YAGI (S.). — Dérivés de la cholestérine. *Arch. f. Exp. un. Pharmak.*, T. LXIV, p. 141, 1910.

